

11217

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"**

135  
2ej

**I. S. S. S. T. E.**



**FACULTAD DE MEDICINA**

MAYO 11 1993

SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO

**"USO DE UN INHIBIDOR DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS EN EL CONTROL DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS EN LA PACIENTE PREECLAMPTICA DURANTE EL PUERPERIO."**

**TESIS DE POSTGRADO QUE PRESENTA:  
DR. MIGUEL ERNESTO SANTANA JIMENEZ  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
TESIS CON FALLA DE ORIGEN**



**ISSSTE**

MEXICO, D. F.

1993



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**I N D I C E . P A G .**

<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES HISTORICOS.....</b>	<b>3</b>
<b>GENERALIDADES.....</b>	<b>8</b>
<b>CLASIFICACION.....</b>	<b>11</b>
<b>FISIOPATOLOGIA.....</b>	<b>13</b>
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>32</b>
<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>33</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
<b>MATERIALES Y METODOS.....</b>	<b>35</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>42</b>
<b>ANALISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>53</b>

## INTRODUCCION.

La hipertensión inducida por el embarazo, llamada también preeclampsia --- toxemia, y antiguamente gestosis, sigue siendo en la actualidad una patología-- de múltiples controversias.

Es en la actualidad la responsable de múltiples alteraciones fetales, como el retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU), prematuréz, muertes fetales y neonatales, así como también la causante de múltiples alteraciones obstétricas tales como el desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI), in-- fartos y calcificaciones placentarias con la subsecuente alteración en la per-- fusión fetoplacentaria. En nuestro medio es una de las principales causas de - interrupción de el embarazo por vía abdominal, muchas veces antes de la vía-- bilidad de el producto de la concepción.

El Hospital General Ignacio Zaragoza I.S.S.T.E., se encuentra situado en una zona geográfica dentro de el Distrito Federal, que reúne las condiciones - necesarias para el desarrollo de ésta patología, a la cual se le ha denominado como una de las "enfermedades de la pobreza".

A esta enfermedad también se le ha llamado la enfermedad de las teorías - va que actualmente no hay un acuerdo entre cual es la verdadera causa de -- esta entidad; se sabe que las alteraciones en la microcirculación placentaria - puede ser uno de los factores involucrados, sin embargo, ¿que es lo que causa estas alteraciones?, la respuesta permanezca aún en el campo de la especula--- ción.

Se han propuesto teorías tendientes a explicar estas alteraciones como --- son, el lugar de inserción de la placenta, alteraciones en el retorno venoso --

causado por la compresión del útero sobre los vasos abdominales; se ha hablado también de cierta predisposición genética involucrando sistemas HLA del código genético; se le ha asociado a complejos antígeno-anticuerpo apoyando una teoría inmunológica; y recientemente la teoría de las prostaglandinas la cual afirma una interacción homeostática entre la producción de prostacilinas y tromboxano a partir del ácido araquidónico.

La presente tesis se sustenta en la última teoría, tratando de encontrar una medida terapéutica y/o profiláctica tendiente a disminuir las complicaciones de la paciente preclámptica durante el puerperio administrando un medicamento tradicionalmente conocido como inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, llamado Acido Acetilsalicílico o Aspirina.

## ANTECEDENTES HISTORICOS.

Las viejas comadronas tuvieron durante siglos el monopolio casi exclusivo del ejercicio de la obstetricia, y rara vez se mencionaba, lo que actualmente denominamos eclampsia, en los textos médicos clásicos. Hasta hace relativamente poco tiempo, se creía que la eclampsia era una forma de epilepsia; hace un siglo se confundía con enfermedad renal y más tarde con otros trastornos.

Hay dos alusiones a la eclampsia en el "Coan Prognosis" prehipocrático, --- pero Hipócrates no los menciona. En sus aforismos, escribió: "Resulta fatal ---- para una mujer en estado de embarazo si presenta convulsiones con cualquiera de las enfermedades agudas". Al comentar el aforismo, Galeno, en el siglo II -- D.C., especificó que la epilepsia, apoplejía y tétanos eran especialmente leta-- les. Su selección de trastornos convulsivos sugiere que pudo haber visto casos de epilepsia, la cual no fué diferenciada de la eclampsia durante siglos. Celso- (siglo I D.C.), Aesio (siglo VI) y Pablo de Egipto (siglo VII), escribieron que las - convulsiones y la inconciencia eran malos signos en la mujer embarazada. En -- 1513, Rosslin se hizo eco de estas afirmaciones en "Der Swangern Frauen Und - Hebammen Rosengarten), el cual en su traducción inglesa, "The Byrth of Manki- no" (El nacimiento de la Humanidad), se convertía en el texto básico de la --- obstetricia durante siglos.

En 1596, Gabelchoverus atribuyó la epilepsia a causas en la cabeza, el ---- estómago, extremidades congeladas y útero grávido. Recalcó que la mujer con epilepsia originada en el útero presentaba dolor epigástrico, "como si algo le - estuviera carcomiendo el corazón". En 1694 Mericeau adjudicó las convulsiones- de la mujer grávida a irritación de el cuello uterino y, en caso de muerte fe--

tal, a vapores nocivos originándose en el útero. No hizo una diferenciación --- explícita e inequívoca entre epilepsia y eclampsia, pero su especificación de --- los casos sugiere que puede haberlas considerado como entidades diferentes.

Algunos aforismos de Mariceau han prevalecido al paso del tiempo: "El riesgo letal para la madre y feto es mayor cuando la madre no recupera el conocimiento entre las convulsiones". "Las primigrávidas tienen mucho mayor riesgo de convulsiones durante el embarazo, son más peligrosas que las que comienzan luego de el parto". "Las convulsiones son más peligrosas si el feto está muerto que si está vivo".

En 1739, de Sauvages, en Francia, diferenció la epilepsia de las convulsiones por causas agudas, a las cuales denominó "Eclampsia". En 1759, definió diversos tipos de eclampsia en relación a causas agudas como hemorragia severa, dolor, infestación vermicular y otras condiciones que había descrito Hipócrates. Un tipo era la eclampsia parturientum, de la cual dijo que había sido descrita por Mariceau. Curiosamente, los taxonomistas de la época asignaron -- las convulsiones gestacionales a dos géneros, sin referencias cruzadas: "Eclampsia Parturientum" y "Convulsio Gravidarum".

Casi tan pronto como la eclampsia fué aceptada como diferente de la epilepsia, fué confundida con la nefritis. El descubrimiento de Lever de la proteinuria de la eclampsia en 1843, suprió de la semejanza clínica de sus pacientes y aquellos con nefritis crónica en el servicio de su colega Richard Bright. Lever reconoció que la proteinuria ecláptica desaparecía rápidamente después del parto y por ende la eclampsia era diferente de la nefritis crónica, pero -- otros no fueron tan astutos. Simpson descubrió la proteinuria ecláptica inde-

---pendientemente en el mismo año; encontró riñones granulosos y contraídos --  
(5)  
en una de sus pacientes a quien practicó necropsia y esto pareció forzar su --  
opinión de que la eclampsia era manifestación de enfermedad renal.

La hipertensión esencial, no fué reconocida hasta que Allbutt la diferenció de la hipertensión renal en 1896. La denominó "plétora senil" lo cual llevó a los obstetras a creer que las mujeres en edad de procrear no podían padecerla. --  
Consideraron a la hipertensión crónica como un signo de nefritis crónica hasta la década de 1940.

Entre 1926 y 1939, Herrick reconoció que la hipertensión esencial era frecuente en el embarazo, y la forma usual de hipertensión observada en el seguimiento de mujeres que habían tenido gestaciones hipertensivas. Tendía a creer que todos los trastornos hipertensivos del embarazo incluso la eclampsia, eran manifestaciones de hipertensión esencial manifiesta o latente o, algunas veces, de enfermedad renal crónica, puestos de manifiesto y manifestado en forma peculiar por el embarazo.

Fishberg generalizaba demasiado, aunque estaban en lo cierto en relación a quizá la mitad de los casos diagnosticados como preeclampsia leve. Las mujeres que finalmente desarrollan hipertensión esencial, a menudo manifiestan diátesis por tensión gestacional. En cuanto a la eclampsia, hay solo dos estudios de seguimiento a largo plazo o gran número de casos; se encontró que la prevalencia final de la hipertensión luego de eclampsia en el primer embarazo es casi idéntica a la que ocurre en mujeres no seleccionadas de igual edad y raza. Por ---  
ende la eclampsia no es una manifestación de la hipertensión latente, ni la ---  
preeclampsia prolongada que culmina en eclampsia causa hipertensión crónica --

on mujeres que no la hubieran desarrollado nunca de otra forma.

Se ha dicho que la incidencia de eclampsia disminuye, aumenta y permanece esencialmente constante en épocas de guerra. La experiencia más conocida y -- de mayor influencia es la obtenida en algunas partes de Alemania durante la -- Primera Guerra Mundial, cuando la incidencia de eclampsia disminuyó. Se propu- sieron diversas hipótesis explicativas. Muchas mujeres comenzaron a trabajar -- y se sugirió que el trabajo y el ejercicio era bueno para ellas y las protegía - do la preeclampsia. Se suponía que el semen contenía antígenos y toxinas y, --- con los hombres lejos, en el frente, las mujeres no estaban expuestas a la in- toxicación crónica, sin embargo, la hipótesis que prevaleció, fué que la re---- ducción de las proteínas en la dieta tenía un efecto benéfico. En un editorial- del Journal of the American Medical Association en la década de los cuarentas, se dijo: "Parece inevitable la conclusión de que la restricción de grasas y ---- carne tiende a prevenir la eclampsia".

Sobre esa base, los obstetras prescribían dietas pobres en proteínas no solo para el manejo sino también para la profilaxis de la preeclampsia-eclampsia. --- Tal recomendación persistió hasta la novena edición del Williams Obstetrics ---- (1945). Actualmente los nutricionistas se ubican en el lado opuesto al atribuir- la preeclampsia a dietas demasiado pobres en proteínas.

Otra práctica que surgió de la interpretación equivocada de la experiencia alemana, fue la limitación del aumento de peso durante el embarazo. "La notable disminución de la eclampsia en Europa Central durante el período de guerra, -- nos llevó a darnos cuenta de que las mujeres eclámpticas, habitualmente son -- aquellas que han aumentado excesivamente de peso durante la gestación". La --

(7)

recomendación original consistía en que el aumento se limitara a aproximadamente 10 Kg. o menos en mujeres con sobrepeso. La creencia de que "si un poco es bueno, más es mejor" llevó a muchos obstétricos a limitar el aumento de peso a 8.6 e incluso 5 Kg., en prevención de la preeclampsia. empíricamente, esta práctica no ha dado resultado y puede ser dañina.

## GENERALIDADES.

A la elevación de las cifras tensionales durante el embarazo a partir de la 24ª semana de gestación se le conoce con los sinónimos de preeclampsia, enfermedad hipertensiva de el embarazo, hipertensión inducida por el embarazo o --- toxemia.

La frecuencia de todas las formas clínicas de preeclampsia del embarazo,--- guarda una estrecha relación con el nivel de salud global de la población femenina en período reproductivo y con las facilidades existentes para ofrecer una atención prenatal e intraparto correctas a toda mujer embarazada. En México - según López Ilera, el índice de frecuencia se encuentra en rededor del 8.0 por ciento. En el Hospital General Ignacio Zaragoza I.S.S.S.T.E., se ubica al rededor del 6.7 por ciento.

La incidencia de la preeclampsia es común en pacientes primigestas, primí--- gestas añosas y grandes multíparas, factores raciales, geográficos y étnicos -- pueden desempeñar un papel importante. Se considera como una patología que - ocurre principalmente en pacientes de nivel socioeconómico bajo. A este res--- pecto Wilson refiere una incidencia del 10 por ciento en nivel socioeconómico -- bajo y 2 por ciento en el nivel socioeconómico medio bajo. Así mismo algunos -- autores relacionan el factor hereditario estimando un 26 por ciento en hijas -- de madres preeclámpticas.

Tres son los datos clínicos que caracterizan a la preeclampsia, Hipertensión Proteinuria y Edema, en casos más severos la aparición de convulsiones nos indican que la paciente se encuentra en estado de eclampsia.

La Comisión Norteamericana de Ginecología y Obstetricia, recomendó tomar-

como límite superior normal de Tensión Arterial (T/A), valores de 130/80 en cualquier época del embarazo, considerando como anormal todo aumento de 30 mmHg. de tensión arterial sistólica o de 15 mmHg. la diastólica durante el embarazo, -- así también la presión arterial media (PAM) igual o mayor de 90 mm, debe considerarse para el diagnóstico de preeclampsia.

La proteinuria de 300 Mg por litro en orina de 24 horas o 1 Gr. en dos muestras al azar con 6 horas de diferencia son datos patognómicos de preeclampsia. Generalmente la proteinuria aparece después de la hipertensión y el edema, y es indicativa de mal pronóstico cuando ésta se sobrepone a los otros dos datos. La proteinuria puede ser tan importante como la que se observa en el síndrome nefrótico, y no es raro que la preeclampsia sea la causa de éste síndrome durante el embarazo.

La aparición de edema indica una disminución de proteínas séricas durante el embarazo, ya sea por compromiso renal o por ruptura de membranas capilares con la subsecuente elevación de la presión oncótica extravascular y salida de líquido del espacio intravascular hacia el intersticio. Clínicamente la aparición del edema puede ser tan discreto de aparición maleolar y pretibial como aparatoso llegando inclusive a la anasarca o edema generalizado.

La presencia de convulsiones marca el límite entre preeclampsia y eclampsia considerando a esta entidad de suma gravedad y la necesidad de medidas terapéuticas drásticas en el fin de recuperar una parte del binomio materno-fetal o a ambos en un tiempo corto. Cada crisis convulsiva significa un ascenso súbito e impredecible de la hipertensión diastólica acompañado de una agravación --- de la hipoxia generalizada, pero con especiales consecuencias en el hígado,----

riones, miocardio, cerebro y compartimiento fetoplacentario. El resultado inmediato de una crisis convulsiva puede ser el paro respiratorio. El estado de coma nos indica daño cerebral de difícil recuperación.

La aparición de toxemia en el embarazo implica serias repercusiones sobre el binomio materno-fetal, sobre todo en el componente fetal ya que es condicionante de prematuréz, con inherentes secuelas neurológicas y de Retraso en el Crecimiento Intrauterino (RCIU), con incremento de la morbimortalidad perinatal. Sin embargo, existe un concepto de reversibilidad en el componente materno, ya que al resolverse el embarazo la preeclampsia desaparece sin dejar secuela alguna, a excepción de las complicaciones graves en la preeclampsia severa o eclampsia, como la necrosis isquémica y la hemorragia de suficiente extensión en territorios cerebral, hepático, renal o miocárdico, pudiendo dejar secuelas anatómicas permanentes difíciles de detectar.

Por todo lo anterior se hace necesaria la investigación de tratamientos adecuados encaminados a la recuperación integral de la paciente preecláptica.

## CLASIFICACION.

La incidencia de la hipertensión durante el embarazo tiene tasas tan bajas como el 15% según Andersh, o tan altas como las reportadas por Rubin -- en 1983, del 25% en todos los embarazos. Estas diferencias son el reflejo de -- la discrepancia entre los conceptos de hipertensión durante el embarazo, así -- como de su prevalencia racial y el nivel socioeconómico de la población, así -- como la edad y la paridad. (3,8,15,12)

La controversia para definir a la hipertensión durante el embarazo conti-- nua predominando. Mucha de esta controversia se origina debido a que la presión sanguínea usualmente disminuye durante los dos primeros trimestres del -- embarazo. De sta forma muchas de las hipertensas crónicas desconocidas, ---- serían normotensas hasta el tercer trimestre y de esta manera serían catalogadas como pacientes con hipertensión inducida por el embarazo. (4,33)

En 1960 Gent, emitió una clasificación modificada la cual consiste en:

- 1.- Hipertensión Inducida por el Embarazo.
  - a) preeclampsia leve, moderada y Severa.
  - b) Eclampsia.
- 2.- Hipertensión crónica que precede al embarazo.
- 3.- Hipertensión crónica que se asocia al embarazo.
- 4.- Hipertensión tardía o transitoria.

En 1981 Mario López-Ilera Méndez, en su primera edición de "La toxemia ---- del Embarazo, Lecciones Básicas", proponen otra clasificación, en la cual ---- diferencian a la preeclampsia pura de la impura, refiriéndose en el primer caso a la que no se encuentra asociada a alguna enfermedad crónica concomitante-

--- Y que por lo general se presenta en primigestas, teniendo buen pronóstico materno-fetal, así como por caracterizarse por su regresión durante el puerperio sin dejar secuela alguna.

La preeclampsia impura es aquella que se asocia a enfermedades subyacentes y que generalmente se presenta en multigestas, añosas y que tiende a --- recidivar en embarazos subsecuentes, presentando una mayor morbimortalidad para el binomio materno-fetal.(16)

Así mismo clasificarán a la preeclampsia según su grado de severidad en -- los siguientes puntos:

GRADO DE PREECLAMPSIA.	T/A	PROTEINAS	EDEMA
LEVE	120-140/90	1.5 Grs/L	+
MODERADA	140-160/90-110	1.5-3Grs/L.	++
SEVERA	160/110	+ 3Grs/L	+++
CONVULSIVA			
COMATOSA			

Para fines de este trabajo, nos sujetaremos a la clasificación propuesta por Mario López-Llera Méndez, ya que en la actualidad es la que se maneja -- en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Ignacio Zaragoza I.S.S.S.T.E.

## FISIOPATOLOGIA.

En el embarazo se producen una serie de cambios circulatorios que conducen a una sobrecarga, que si bien en una embarazada normal no representa ningún riesgo especial, En cambio en una mujer con enfermedad cardiaca, puede representar un riesgo importante (1).

En el embarazo se produce un aumento del volumen sanguíneo que se inicia precozmente, entre el segundo y tercer mes, habitualmente, y alcanza su máximo hacia las 34-36 semanas. Algunos autores señalan un descenso en el volumen sanguíneo en las últimas semanas de gestación. Actualmente no se acepta este descenso (Ueland 1985). El incremento total del volumen sanguíneo varía mucho de unas mujeres a otras, pero puede calcularse como término medio en 25-45%. Diversos autores coinciden en señalar que el incremento máximo medio al final del embarazo es de 1654 ml.

En el parto hay un aumento del volumen total de sangre, que se calcula en un 5%. Después de el parto espontáneo, la disminución de la volemia oscila, según los distintos autores, entre 400 y 800 ml., y después de la cesárea la disminución alcanza 930 ml. aproximadamente.

Es importante destacar que el aumento del volumen del volumen plasmático y del volumen globular no siguen curvas paralelas; el primero aumenta más que el segundo. (2,6,8,15)

El incremento del volumen plasmático en el embarazo, varía mucho de unos casos a otros. Según distintos investigadores, el aumento varía entre 25 y 90% del volumen plasmático de la mujer no embarazada, dependiendo fundamentalmente del peso y talla de la gestante, feto y placenta. Expresados en valores absolutos, se supone que el incremento medio máximo del volumen plasmático--

durante el embarazo es de 1250MI. si bien estas cifras, en algunos casos, son muy superiores.

El aumento alcanza un máximo hacia la semana 34; después desciende lentamente hasta el final de la gestación, con unas cifras medias de descenso de -- 200 MI. Algunos autores han negado este descenso.

El volumen globular aumenta durante el embarazo pero proporcionalmente menor que el volumen plasmático, por lo que el valor hematocrito, el número de eritrocitos y la hemoglobina, están descendidos.

para explicar el aumento del volumen sanguíneo se han esgrimido los siguientes factores:

- 1) Aumento de la red vascular del útero gestante.
- 2) Creación de la circulación placentaria y fetal.
- 3) Factores Hormonales.

El aumento de el volumen sanguíneo se inicia muy precozmente, antes de -- que los dos primeros factores enumerados puedan justificar su aparición; por ello se supone actualmente que, en fase precóz por acción hormonal se produce una disminución del tono vascular, con lo que aumenta el volumen intravascular (11).

El real aumento del volumen plasmático durante el embarazo va acompañado de cambios del balance de líquidos, en los que participan distintos órganos -- y sistemas. Las modificaciones más importantes son:

a) aumento de la resorción de sodio en los túbulos renales entre 500 y 900 Meq. y está aumentada la secreción de aldosterona, probablemente por el aumento de estrógenos y progesterona.

b) Aumento de la actividad de la renina en el plasma probablemente por estímulo de los estrógenos sobre el sustrato renina y por la elevada producción de progesterona.

El aumento de sodio incrementa la cantidad total de agua del cuerpo. Además hay una disminución de la reactividad vascular a la angiotensina II, lo que origina una relajación de las grandes venas y una tendencia generalizada a la distensión venosa, se incrementa así la capacidad vascular.

La resistencia periférica total disminuye por vasodilatación en la fase precoz del embarazo, desde las semanas 12-14 hasta las semanas 21-24; después aumenta lentamente para alcanzar al final de la gestación, valores normales de 1-250 Dinias/seg/Cm-5.

Algunos autores mantienen que las resistencias periféricas están disminuyendo igualmente en el último trimestre de la gestación.

Se admite que las modificaciones de la presión arterial en el embarazo son pequeñas y caen dentro de las variaciones fisiológicas. En general se acepta que la presión arterial desciende durante el primero y segundo trimestres del embarazo, y que asciende después al final de la gestación, hasta alcanzar cifras semejantes a las de no gravidez.

#### FUNCION RENAL.

El flujo plasmático renal aumenta en el primer trimestre de la gestación de 600ML. por minuto de la mujer no embarazada a 836ML. por minuto, disminuye posteriormente de forma lenta hasta el final de la gestación en que los valores son semejantes a los de la mujer no gestante. Se ha atribuido estos cambios al lactógeno placentario y al aumento del volumen minuto cardiaco, aunque-

no se conocen con exactitud las verdaderas causas, lo que no puede explicarse bien es la disminución del flujo plasmático renal en el tercer trimestre de la gestación. Algunos autores mantienen que el flujo plasmático renal se mantiene elevado hasta el final del embarazo si se mide con la mujer en decúbito dorsal. En cambio disminuye en decúbito supino. (3).

El filtrado glomerular aumenta igualmente en el embarazo y alcanza hacia el 4 mes 150-180 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Este incremento de la filtración glomerular superior al 50% se mantiene, según algunos investigadores, casi hasta el final de la gestación, mientras que según otros, comienza a descender a las 32 semanas de gestación para alcanzar al término cifras semejantes a la mujer no gestante (16.11).

El aumento de la filtración glomerular induce una serie de modificaciones de las que citamos las más importantes:

Con frecuencia existe glucosuria lo que se explica por un aumento de la filtración glomerular, mientras que la capacidad de resorción tubular para la glucosa no suele modificarse.

La depuración de la mayoría de los productos de degradación de nitrogenados está elevada, y con ello se produce un descenso en las cifras de ciertas sustancias como la creatinina y la urea en el suero de la gestante, en cambio, la excreción de ácido úrico está disminuida. Por otra parte, también algunos investigadores han encontrado una disminución de la resorción tubular de ácido úrico, ambos factores conducen a un aumento de las cifras de ácido úrico en el suero de la gestante, que es más marcada en la preeclampsia.

También durante el embarazo existe un aumento en la excreción de amino--

---ácidos, cuyas cifras varían bastante unas de otras, lo que puede explicarse por el aumento de la filtración glomerular. Sin embargo, la concentración en el suero de la Histidina y de algunos otros está elevada. Durante algún tiempo la Histidina fué utilizada como prueba de embarazo.

La excreción de sodio varía en función de una serie de factores que inducen la retención de sodio, los cuales son:

- 1.- Aumento de estrógenos.
- 2.- Aumento de cortisol libre en plasma.
- 3.- Aumento de aldosterona.
- 4.- Posición de la gestante.
- 5.- Incremento de la distensibilidad venosa, relacionada en su momento con un aumento de las prostaglandina E. (18).

Se ha demostrado que en posición de pie y en decúbito supino, disminuye marcadamente la diuresis y la excreción de sodio, en comparación con el decúbito lateral, por el aumento de la presión venosa en las extremidades inferiores y por la compresión que en decúbito supino el útero realiza sobre las venas cava inferior e ilíacas. Aunque algunos autores hacen responsable a la --- hormona antidiurética hipofisaria de estos cambios en decúbito. Los factores que en el embarazo favorecen la excreción de sodio son:

- 1.- Aumento de la filtración glomerular.
- 2.- Aumento de progesterona.
- 3.- Aumento de el llamado tercer factor.

Se comprende después de los datos anteriormente expuestos, la acción---- beneficiosa de el decúbito lateral en las pacientes preclámpticas.

Las pruebas renales de excreción de <sup>(18)</sup> colorante, pueden resultar alteradas-- en el embarazo por el aumento "del espacio muerto" que origina la dilatación-- de ámbos ureteres y de las pelvis renales.

Durante el embarazo esta aumentada la renina y la angiotensina aunque --- no se produce hipertensión porque está disminuida la reactividad vascular a la angiotensina (30,33).

También durante el embarazo está aumentada la secreción de aldosterona.

#### SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.

Los niveles plasmáticos de renina, tanto activa como inactiva y su sustrato ----- están aumentados en el embarazo normal. Medidas seriadas en un estudio de 16 mujeres normales hechas en diferentes momentos de la gestación, mostrarón -- que los niveles de concentración de renina activada, se encuentran activos, -- en parte como una consecuencia de la estimulación inducida por los estrógenos [os cuales aumentan el sustrato al rededor de seis veces los valores normales.

Otros factores contribuyentes son:

a) Los cambios hemodinámicos y renales tendientes a activar la---- liberación de renina incluyendo la disminución de la presión sanguínea, la dilatación del lecho vascular, la acción natriurética de la progesterona y el au--- mento de la prostaglandina E.

b) La contribución de la renina hecha por las células trofoblásti-- cas y las células epiteliales del amnios.

La importancia probable de los niveles altos de renina-angiotensina, es --- mantener la presión sanguínea y el flujo uterino durante el embarazo normal, - sustentada por el descubrimiento de que cuando la enzima convertidora es ----

bloqueada por Captopril en los conejos, produce una caída de la presión así -- como una disminución de el flujo sanguíneo uterino de 32 a 21 ML./min.

Los niveles aumentados de angiotensina II en la circulación materna incrementa la secreción de Aldosterona posiblemente para compensar los varios factores perdedores de sal durante el embarazo, cuando su secreción es inhibida -- ocurre pérdida de sal. No sólo se encuentra aumentada la Aldosterona durante el embarazo, sino también la concentración de Desoxicorticoesterona (DOCA). -- El aumento de DOCA aparece al aumentar la 21 hidroxilación extra adrenal --- de progesterona plasmática.

Estas grandes cantidades de mineralocorticoides potentes, están destinadas a mantener los niveles de sodio a expensas de la pérdida renal de potasio y aún así la mujer es normokalémica durante el embarazo debido a un efecto -- antagónico de la progesterona a la aldosterona. Esto explica porqué en una -- mujer con aldosteronismo primario, la hipokalémia puede ser aminorada durante el embarazo.

Casi todas las variaciones en los cambios hemodinámicos renales y sistemas de Renina-Angiotensina-Aldosterona, en el embarazo normal, se encuentran alterados en la preeclampsia.

	EMBARAZO NORMAL.	PREECLAMPSIA.
Volumen plasmático	Expandido.	Disminuido
Excreción de sodio.	Aumentado	Disminuido.
Gasto cardíaco.	Aumentado.	Disminuido.
Resistencias periféricas.	Reducidas.	Aumentadas.

## Continuación...

	EMBARAZO NORMAL.	PREECLAMPSIA.
Reactividad vascular a la norepinefrina.	Sin cambios.	Aumentadas.
Reactividad vascular a la angiotensina.	Reducida.	Aumentada.
Función Renal.	Aumentada.	Disminuida.
Acido urico plasmático.	Disminuido.	Aumentado.

## CAMBIOS HORMONALES.

Sustrato de Renina plasmática.	Aumentada.	Disminuida.
Actividad de Renina plasmática.	Aumentada.	Disminuida.
Angiotensina II plasmática.	Aumentada.	Disminuida.
Aldosterona plasmática.	Aumentada.	Disminuida.
DOCA plasmática.	Aumentada.	Disminuida.

Dentro de el contexto general de la fisiopatología de la preeclampsia-- se acepta que la hipoperfusión placentaria en un evento importante para el -- desarrollo de esta entidad; en diversos estudios animales se ha demostrado --- que al disminuir el flujo uterino mediante ligadura de las arterias uterinas, en animales de experimentación preñados, estos desarrollarán hipertensión duran-- te la gestación. (6,22,28).

Algunos otros estudios en humanos mediante evaluación Doppler, han demog-- tradocierta disminución del flujo útero-placentario. Sin embargo, la causa de -- esta disminución de flujo permanece aún desconocida. Infinidad de teorías hon--

Intentado explicar el desarrollo de las alteraciones vasculares encontradas en la preeclampsia-eclampsia (6).

Una serie de datos apoyan una posible etiología de tipo inmunitario, al observar que el riñón y la placenta humana poseen antígenos comunes en su membrana basal y estructuras citoplásmicas, y es bien conocido el importante papel que desempeña el riñón en la preeclampsia (10).

Así como en animales de experimentación, la inyección de suero antiplacentario es capaz de inducir lesiones renales y un síndrome preeclámptico; las alteraciones patológicas observadas en las arteriolas del lecho placentario en casos de preeclampsia, son similares a las producidas en la vascularización de un holoinjerto tras el rechazo (10).

La preeclampsia grave es unas diez veces más frecuente en el primer embarazo que en los siguientes, e incluso el aborto puede proteger frente a un posible cuadro en gestaciones posteriores. Es difícil explicar este efecto protector de el primer embarazo sin invocar los mecanismos inmunológicos: la exposición previa a los antígenos fetales reduce la incidencia posterior a la preeclampsia.

Esto resulta apoyado por tres hechos:

a) La acción protectora de el primer embarazo puede quedar anulada cuando la mujer tiene un nuevo hijo de otro varón.

b) La exposición prolongada a los antígenos HLA del semen y plasma seminal puede resultar también protectora, ya que las mujeres con mayor frecuencia y períodos de relaciones sexuales, antes del primer embarazo presentan menor incidencia y gravedad del cuadro preeclámptico.

c) El antecedente de transfusiones sanguíneas previas, reduce también el índice de aparición de preeclampsia, fenómeno comparable al papel protector de -- las transfusiones sobre el rechazo en los casos de trasplante renal.

La preeclampsia-eclampsia es más frecuente en los casos de mola hidatiforme, hidropesía fetal, y embarazo múltiple, situaciones todas ellas en las que -- existe un exceso relativo de tejido trofoblástico ("Hiperplacentosis"), y se podría producir una "sobrecarga inmunológica" por exceso de trofoblasto. Puede inducirse lesiones placentarias y un síndrome parecido a la preeclampsia cuando se somete a animales de experimentación a un déficit dietético, especialmente proteico, que lleva a una alteración de su reactividad inmunológica (10).

Más difícil resulta establecer cuales son los mecanismos inmunológicos que intervienen en la etiopatogenia de la preeclampsia-eclampsia. Se han sugerido también diferentes posibilidades:

Se debería a una disparidad inmunogenética materno-fetal de manera que -- a mayores diferencias antigénicas entre ambos, más facilidad para desencadenar preeclampsia-eclampsia. En principio se implicaron aquí los sistemas anti--- génicos de los grupos sanguíneos, sistema Rh, sistema HLA, cromosoma Y, etc..-

pero posteriormente no se han podido comprobar diferencias antigénicas -- significativas entre el índice de incompatibilidades fetomaterna para estos -- antígenos al compararse gestantes toxémicas con no toxémicas, ni tampoco --- que las primeras tengan con más frecuencia fetos varones. Y es más, se ha señalado en años anteriores todo lo contrario, es decir, un elevado índice de --- compatibilidad para el sistema HLA entre las pacientes preeclámpicas y sus -- parejas respectivas. (5).

Resulta difícil aceptar que los anticuerpos anti HLA tengan que ver con la preeclampsia, ya que esta es una enfermedad fundamentalmente de primíparas - mientras que la frecuencia de los anticuerpos en suero, aumenta con la paridad. Además diferentes investigadores han hallado una elevación, disminución o no variación, de los niveles de aquellos en éste trastorno. (5,33).

Se han intentado implicar las alteraciones de la inmunidad celular, pero el recuento total de linfocitos y las proporciones relativas de linfocitos T y B -- son similares cuando se comparan grupos de pacientes preeclámplicas y no --- preeclámplicas. Además mediante pruebas de valoración inmunológica in vitro - (Prueba de transformación linfoblástica con fitohemaglutinina), se han hallado tanto aumento como disminución en la capacidad de respuesta de los linfocitos.

Los datos obtenidos acerca de los factores inmunosupresores en la pree--- eclampsia son también contradictorios, así, se ha comprobado una disminución de los niveles de estríol, lactógeno placentario, y de la alfa 2 macroglobulina --- asociada a la gestación de en mujeres preeclámplicas; ello reduciría la inmunosupresión durante el embarazo y favorecería la preeclampsia. Pero por el contrario, en la preeclampsia suelen estar elevados los niveles de seroglucoides-- (sialomucina) cuya capacidad inmunodepresora es evidente.

Estudios realizados investigan el posible papel de los inmunocomplejos en - la etiopatogenia de la preeclampsia; el embarazo expone a la madre a un flujo- creciente de antígenos fetales que, tras unirse a los anticuerpos maternos --- y formar complejos inmunes son eliminados por el sistema reticuloendotelial. - la formación de inmunocomplejos es un componente de la respuesta inmune nor- mal pero si la respuesta de los anticuerpos es inadecuada o si el estímulo ---

antigénico es excesivo los inmunocomplejos pueden depositarse en los vasos --  
v tejidos orgánicos ocasionando un cuadro patológico (5).

En el caso de la preeclampsia producción lesiones vasculares y glomerula--  
res responsables a su vez del síndrome preeclámpico. Sin embargo, por el ---  
momento no puede asegurarse que la preeclampsia sea una enfermedad causada--  
por inmunocomplejos, dado que los resultados hallados por diversos autores ---  
son contradictorios (31).

Estudios realizados por Merlo y cols. en los que se aplicaron simultáneamen--  
te tres técnicas diferentes para la detección de complejos inmunes circulantes  
no apoyan el papel de estos en la etiopatogenia de la preeclampsia.

También se ha especulado acerca de el posible papel de los complejos --  
inmunes en la etiopatogenia de la preeclampsia por acción inmunosupresora, ---  
va que los factores séricos bloqueantes pueden estar constituidos por anti---  
cuerpos, por antígenos circulantes en exceso o por inmunocomplejos.

resumiendo lo expuesto hasta aquí, cabe afirmar que existe una serie de --  
datos tanto experimentales como clínicos y epidemiológicos que apoyan una po--  
sible etiopatogenia de índole inmunitario para la preeclampsia, de ser esto ---  
cierto podría establecerse la siguiente secuencia de acontecimientos:

Alteración inmunitaria-alteración de el sistema de la coagulación-lesión re--  
nal y de los vasos uterinos-isquemia placentaria-desarrollo del síndrome pree--  
clámpico (3).

Pero lo que no está claro, es en que consiste el mecanismo inmunológico  
íntimo desencadenante va que los datos con que se dispone actualmente, son -  
totalmente contradictorios, así se ha descrito que en la preeclampsia la incum-

---patibilidad histica materno-fetal esté aumentada o disminuida; que los anti---  
cuerpos anti HLA maternos estan elevados, disminuidos o no varían; que las ---  
pruebas de valoración inmunológica in vitro, muestran una elevación o disminu-  
ción de la capacidad de la respuesta inmunitaria.

Por otra parte tampoco se sabe de que tipo de respuesta inmunitaria se --  
trata (humoral o celular), a que antígenos va dirigida ( específico de trofoblas-  
to, HLA u otros), y como debe ser catalogada (activa, bloqueante o supresora).  
Teniendo en cuenta el supuesto hecho de que un primer embarazo tiene un ----  
efecto protector frente a la aparición de la preeclampsia en embarazos poste-  
riores con semen del mismo varón, cabría pensar en una respuesta inmune pro-  
tectora del tipo humoral bloqueante o supresor de la inmunidad celular (Info-  
citos T) (11,13,18).

#### PROSTAGLANDINAS.

Las prostaglandinas son ácidos grasos de 20 carbonos dotados de un anillo  
ciclopentano. Su precursor es el ácido araquidónico que puede obtenerse de --  
fosfolípidos y triplicéridos de la membrana celular. El ácido araquidónico se me--  
taboliza por una enzima llamada ciclooxigenasa microsómica en PGH<sub>2</sub> (metabo---  
lito intermedio), que puede convertirse en prostaciclina (PGI<sub>2</sub>, vasodilatadora---  
potente que puede medirse a través de su metabolito 6-oxo-F1 alfa), en endo---  
peróxidos (E<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>-alfa) y en tromboxano que interviene en la adhesividad ---  
plaquetaria (1,4,7,9,14,16,26,27,28,30,31).

Las prostaciclina y el tromboxano, aunque son dos sustancias derivadas --  
de un origen común, son metabólicamente diferentes; las prostaciclina tiene la  
particularidad de caracterizarse por ser sustancias con gran poder vasodila---  
tador y antiagregante plaquetario, en cambio el tromboxano tiene efectos ---  
opuestos, es decir, potente acción vasoconstrictora e incrementar la agrepa-

---regulación plaquetaria (32).

Tradicionalmente se sabe que la producción de prostoglandinas se lleva a efecto en el reubrimiento endotelial de los vasos sanguíneos, y que la interrelación entre la producción de prostacilinas y tromboxano, interviene en la regulación de la respuesta vascular. En estudios recientes se ha demostrado que el tejido placentario es una fuente importante en la producción de estas sustancias, debido tal vez a la gran cantidad de vasos sanguíneos. En un estudio realizado por Walsh y cols. 1985, demostró por medio de estudios de radioinmunoensayo, que las placentas de pacientes preeclámpticas, contenían una disminución importante en la concentración de prostacilinas y un incremento en la producción de tromboxano, esto llevo a pensar en un imbalance entre la producción de estas sustancias.(32).

En estudios posteriores encaminados al estudio de medicamentos para la prevención de la preeclampsia se ha observado que la administración de Acido acetilsalicílico, rompe con el imbalance observado por Walsh. Las prostaglandinas amenudo actúan como mediadores y no como agonistas primarios; por ello, es probable que la alteración de la proporción tromboxano/prostacilinas en la preeclampsia, sea un fenómeno secundario y no un efecto primario en la síntesis o el metabolismo de prostaglandinas. A pesar de ello se ha propuesto la hipótesis de que al modificar las concentraciones de éstos productos intermedios podrían evitarse las manifestaciones de la preeclampsia. Varios investigadores han demostrado la capacidad de las dosis bajas de Aspirina (60-100mg. día), para modificar las proporciones de tromboxano/prostacilinas en sangre y orina de embarazadas y aminorar la incidencia de la preeclampsia (2,7,12,19).

Una vez que se ha establecido la preeclampsia, independientemente de las teorías que tratan de explicar su génesis, se produce un círculo vicioso que sólo se interrumpe completamente después del parto.

Se produciría una disminución del flujo uterino, esto daría lugar a ciertas lesiones placentarias que favorecerían el paso de material trofoblástico a la circulación general, junto con tromboplastina. Se formarían depósitos de fibrina en los glomerulos, que explicarían los hallazgos anatomopatológicos en forma de lesiones del endotelio glomerular. Estas lesiones darían lugar a una proteinuria y a una disminución del filtrado glomerular que originaría un aumento en la resorción de sodio al no compensarse la disminución del volumen de filtrado con la equivalente del sodio que se resorbe, y esta resorción de sodio produce edema (aumento del volumen del líquido intersticial). La retención de sodio no se produce como se afirmaba hace unos años, por la secreción de aldosterona, ya que la secreción de esta hormona está disminuida en las hipertensiones inducidas por el embarazo. Todas estas alteraciones darían lugar a un aumento de la respuesta vascular a las sustancias vasopresoras, en especial la angiotensina, y como consecuencia de ello, se produciría vasoconstricción generalizada e hipertensión. El vasoespasmo produciría un efecto nocivo sobre los propios vasos sanguíneos, así como, los órganos irrigados por ellos. Se alteraría la circulación de los propios vasa vasorum, que ocasionaría lesiones vasculares a través de las cuales se infiltrarían los componentes de la sangre, incluidas las plaquetas y el fibrinógeno, que quedarían depositados en los espacios subendoteliales lo cual produciría una hipoxia de los tejidos vecinos que terminaría en su necrosis.

Esta vasoconstricción cerraría el círculo vicioso, disminuyendo todavía más el flujo uterino. Las causas de el vasoespasmo continúan siendo un misterio, a no ser por las teorías antes expuestas, se ha visto que las pacientes preeclápticas se hacen cada vez más sensibles a las sustancias vasopresoras como la angiotensina II después de la semana 18 del embarazo. El árbol vascular de estas gestantes es también muy sensible a la noradrenalina y a la vasopresina, las alteraciones en la sensibilidad vascular de estas pacientes se ha relacionado también con una disminución de la producción de prostaglandinas del grupo E<sub>1</sub> e I<sub>2</sub>, lo que explicaría en parte las coagulopatías asociadas a la preeclampsia, pues como se expuso anteriormente en la paciente preecláptica existe un -- imbalance en la relación tromboxano/prostaciclina.

Como consecuencia del vasoespasmo se produce una disminución del volumen plásmatico, que podrá dar lugar a una disminución en la perfusión regional. ---

estas pacientes no son hipovolémicas, sino que su volumen sanguíneo está disminuido, según el valor hematocrito que aumenta la gravedad y la duración de la hipertensión inducida por el embarazo.

La trombocitopenia es frecuente en estas enfermas y es probablemente --- la manifestación de una anemia hemolítica microangiopática como consecuencia -- de las lesiones endoteliales. El flujo sanguíneo renal disminuye en un 20%, y la filtración glomerular 30%. También está disminuido el flujo hepático, aunque la - afectación de este órgano suele ser leve. El flujo sanguíneo cerebral suele --- estar inalterado.

La génesis de las convulsiones eclápticas se atribuye a la obstrucción --- de la microcirculación cerebral producida por trombos plaquetarios o quizás a vasoconstricciones intensas o localizadas en zonas cerebrales.

## ACIDO ACETIL SALICILICO.

A pesar de la introducción de nuevas y variadas drogas, el Acido Acetil -- Salicílico (Aspirina), aún es el agente analgésico-antipirético y antiinflamatorio, más prescrito y el más estandar en comparación y evaluación con otros.

El Acido Salicílico ( Acido Ortihidroxibenzoico), es tan irritante que sólo - puede usarse en forma externa; por tanto se han sintetizado varios derivados de este ácido para su uso sistémico. Estos comprenden dos grandes clases ---- a saber: Esteres del ácido salicílico obtenidos por sustitución en el grupo ---- carboxilo, y ésteres salicilatos de ácidos orgánicos, en los que el grupo carboxilo de el ácido salicílico es retenido, haciendose la sustitución en el grupo OH. Por ejemplo la Aspirina es un éster del ácido acético.

Por lo general, los salicilatos actúan por virtud de su contenido de ácido-salicílico, aunque algunos de los efectos únicos de la Aspirina, se deben a la capacidad de acetilar proteínas.

Dentro de sus propiedades farmacológicas tenemos las ya tradicionalmente conocidas, tales como:

Analgésia, aliviando dolores de baja intensidad provenientes de estructuras tegumentarias más que viscerales, mediante acción periférica, aunque parece estar implicados también efectos directos sobre el SNC.

Antipirexia. Los salicilatos en general, entre los cuales se encuentra la --- Aspirina, suelen disminuir con rapidéz y eficacia la temperatura corporal elevada. No obstante las dosis moderadas que producen este efecto, también aumentan el consumo de oxígeno y la tasa metabólica. En dosis tóxicas estos --- compuestos tienen un efecto pirético que produce sudoración, esto incrementa

la deshidratación que ocurre en la intoxicación por salicilatos.

Antiinflamatoria, debido a la relación que existe entre la fiebre reumática y los procesos inmunológicos, la atención dirigida a la capacidad de los salicilatos de suprimir una variedad de reacciones antígeno-anticuerpo. Estas incluyen la inhibición de la producción de anticuerpos, a la agregación antígeno-anticuerpo y la liberación de histamina inducida por los antígenos. Los salicilatos también inducen una estabilización inespecífica de la permeabilidad capilar durante las agresiones inmunológicas.

Las concentraciones de salicilatos necesarias para producir estos efectos son altas, debiendo en toda vía determinarse la relación entre los efectos y la eficacia antirreumática de los salicilatos.

Los salicilatos pueden influir sobre el metabolismo del tejido conectivo y estos efectos pueden estar implicados en su acción antiinflamatoria. Por ejemplo, pueden afectar la composición, la biosíntesis o el metabolismo de los mucopolisacáridos del tejido conectivo en la sustancia fundamental, que suministra una barrera a la diseminación de la infección y la inflamación.

Si bien, la Aspirina tiene acción sobre la mayoría de los aparatos y sistemas, para el presente trabajo nos interesa lo relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, principalmente sobre el tromboxano  $A^2$ .

A este respecto diremos que las plaquetas proporcionan el tapón hemostático inicial en los sitios de lesión vascular, también participan en reacciones que llevan a aterosclerosis y trombosis patológicas en numerosos estudios animales. Los antagonistas de la función plaquetaria se utilizan para prevenir la trombosis y alterar el desarrollo de enfermedad vascular como sucede en la paciente preclíptica.

La inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas producida por la Aspirina se ha podido demostrar en muchos sistemas *in vitro* e *in vivo*. Este efecto solo depende de que la droga alcance la enzima ciclooxigenasa. Las drogas tipo Aspirina inhiben o interfieren con una variedad de otras enzimas y sistemas celulares; sin embargo, pocas de estas acciones ocurren con concentraciones que inhiben la ciclooxigenasa. Es más probable que la inhibición de otras enzimas pueda ocurrir bajo los efectos tóxicos de esta droga.

Hay buena evidencia de que los compuestos tipo Aspirina a dosis terapéuticas, reducen la biosíntesis de prostaglandinas en el hombre. Dichas dosis inhiben la producción de prostaglandinas por las plaquetas humanas y reducen su contenido en el semen humano, la orina y el líquido sinovial en las articulaciones de rodillas artríticas. También hay una correlación espectro-orden razonablemente buena entre la potencia de esta droga como inhibidores de la ciclooxigenasa y su actividad antiinflamatoria.

En estudios recientes se ha visto que la inhibición de los endoperoxidos resultantes de el metabolismo de ácido araquidónico es selectiva. De este modo podemos decir que el tromboxano  $A^2$  con propiedades vasoconstrictoras y agregante plaquetario, es inhibido selectivamente por compuestos como la Aspirina, en tanto que las prostaciclina con propiedades vasodilatadoras y antiagregantes plaquetarios, son inhibidas con escasa proporción comparada con el tromboxano  $A^2$ .

## JUSTIFICACION.

los objetivos a corto plazo de la presente investigación son:

- 1.- Determinar la eficacia de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, durante el puerperio en la paciente preecláptica.
- 2.- Evaluar la eficacia del fármaco a utilizar, mediante el registro de los días de estancia hospitalaria de la paciente preecláptica, una vez resuelto el embarazo.
- 3.- Evaluar la eficacia del fármaco a utilizar mediante el registro de el comportamiento de las cifras tensionales, edema y proteinuria característicos de la paciente preecláptica, en el puerperio mediante la comparación con un grupo testigo.

Los objetivos a mediano plazo son:

- 1.- Proporcionar una alternativa más en el manejo de la paciente preecláptica en el servicio de Ginecología y obstetricia del Hospital General Ignacio -- Zaragoza I.S.S.S.T.E.
- 2.- Alentar la investigación de otros fármacos afines, encaminados a disminuir los riesgos y complicaciones de la preeclampsia.
- 3.- Evaluar a largo plazo mediante una nueva investigación la utilidad de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

**HIPOTESIS.**

Dentro de la teoría de las prostaglandinas, se ha dicho que existen dos -- endoperóxidos con acciones sistémicas diferentes; las prostaciclina, las cua-- les su acción principal durante el embarazo es la de vasodilatar y evitar la -- agregación plaquetaria; el tromboxano con acciones antagónicas, es decir ---- promueve la vasoconstricción y la agregación plaquetaria. Se sabe que estos - endoperóxidos son derivados del ácido araquidónico metabolizado por la en-- zima ciclooxigenasa.

De acuerdo a lo anterior si el ácido araquidónico es el precursor de las - prostaciclina y tromboxano, y el incremento de éste último conlleva a una -- elevación de las cifras tensionales durante el embarazo y en el puerperio, -- entonces, la administración de un inhibidor de la enzima ciclooxigenasa reper-- cutirá en las manifestaciones clásicas de la preeclampsia, específicamente en -- la evolución de las cifras tensionales, además de que las otras dos manifesta-- ciones clásicas de esta entidad, edema y proteinuria, son eventos de sucesión-- directa de la elevación de tromboxano, y que desaparecen junto con la hiper-- tensión, lograndose una pronta recuperación de la paciente preecláptica.

**OBJETIVOS.**

Los objetivos de la presente investigación son:

- 1.- Determinar la eficacia de un fármaco conocido como inhibidor de la --- síntesis de prostaglandinas, durante el puerperio en la paciente preeclámp-- tica.
- 2.- Evaluar la eficacia del fármaco a utilizar, mediante el registro de los - días de estancia hospitalaria de la paciente preeclámp--tica, una vez resuel- to el embarazo.
- 3.- Evaluar la eficacia del fármaco a utilizar mediante el registro del ---- comportamiento de las cifras tensionales, edema y proteinuria caracteris-- ticos de la paciente preeclámp--tica, en el puerperio, mediante la compara-- ción con un grupo testigo.

Los objetivos a mediano plazo son:

- 1.- proporcionar una alternativa más en el manejo de la paciente pree---- clámp--tica en el Servicio de Ginecología y obstetrica del Hospital General - Ignacio Zaragoza I.S.S.S.T.E.
- 2.- Alentar la investigación de otros fármacos afines, encaminados a dismi-- nuir los riesgos de complicación de la preeclampsia.
- 3.- Evaluar a largo plazo mediante una nueva investigación la utilidad de - los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

## MATERIALES Y METODOS.

El presente estudio fue realizado en el período comprendido entre los meses de Enero a Junio de 1992 en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" I.S.S.S.T.E.. Para el desarrollo de esta investigación se incluyeron a todas las pacientes con diagnóstico de preeclampsia leve, moderada y severa a quienes se les había resuelto el embarazo sin importar la vía de resolución. Todas las pacientes que formaron parte del estudio deberían catalogarse como pacientes portadoras de preeclampsia pura, es decir, que no existiera alguna enfermedad concomitante que pudiera cursar o inducir hipertensión, para ello fué necesario la realización de una historia clínica minuciosa.

Los criterios de inclusión consistieron en: pacientes con diagnóstico de preeclampsia leve, moderada o severa catalogada como pura; pacientes que se encontraban en el puerperio inmediato sin importar la vía de resolución del embarazo ni las semanas de gestación en que se había realizado la extracción del producto de la gestación.

Los criterios de exclusión para este estudio consistieron en: Pacientes que cursaban con alguna enfermedad concomitante que pudiera inducir hipertensión, hipertensas crónicas, pacientes que habían recibido tratamiento antihipertensivo durante la gestación, pacientes con historia familiar portadora de hipertensión, pacientes con hipersensibilidad conocida al Acido Acetil Salicílico, pacientes con datos de patología hemorráptica, y pacientes que por sus condiciones generales no eran aptas para el manejo convencional de la preeclampsia establecido en el hospital o que requirieron la intervención de la Unidad de Cuidados intensivos por alguna complicación severa.

El universo de trabajo estuvo representado por 40 pacientes que reunieron los criterios de inclusión, divididas en dos grupos: grupo control (N-20), y grupo Testigo (N-20).

El grupo control a su vez estuvo formado por pacientes con preeclampsia leve (N-9), preeclampsia moderada (N-6), preeclampsia severa (N-5).

El grupo testigo estuvo formado por pacientes con preeclampsia leve (N-6), preeclampsia moderada (N-9), Preeclampsia severa (N-5).

Ambos grupos fueron sometidos al protocolo de estudio y tratamiento establecido en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Ignacio Zaragoza I.S.S.S.T.E. (ver apéndice I, II y III). A todas ellas se les había resuelto el embarazo previamente por vía abdominal o vaginal según ameritaba el caso, así mismo se les había hecho revisión manual de cavidad. A las seis horas de puerperio, al grupo control se le inició la administración de Acido Acetil Salicílico a dosis de 150mg/día. (Acido Acetil Salicílico, tabletas solubles, BAYER--Clave 103, 300mg.), para ello fue necesario dividir las tabletas.

Se inició un registro diario de las cifras tensionales, edema, calificacondolo en (\*\*\*) si era generalizado o más allá del tercio medio de las piernas; (\*\*) si su localización era pretibial hasta tercio medio de la pierna; y (+) si el edema era de localización maleolar. Se realizó un seguimiento de la proteinuria por medio de las tiras reactivas de Bililabstix (AMES) hasta su negativización. Así mismo se llevó un registro de los días de estancia hospitalaria de cada una de las pacientes. Todos estos parámetros se registrarán en las hojas de registro elaboradas para ello (ver anexos I y II).

El registro de las cifras tensionales fue tomado de las hojas de enfermería tomándose dos veces por turno y obteniendo la presión arterial media.

(37)

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA.

PROTOCOLO DE ESTUDIO Y TRATAMIENTO

DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO.

(PREECLAMPSIA LEVE)

T/A: 120/90 - 140/100.

PROTEINAS: HUELLAS A 1.5g/L.

SINTOMAS V.E. +

OBSERVACION EN ADMISION.

T/A C/30 MIN X 1-3 Hs.

FONDO DE OJO.

MEJORIA Y/O ESTABILIZACION  
CON EMB. MENOR DE 37 SDG.

ALTA A DOMICILIO CON  
CITA A PERINATOLOGIA

EMB. MAYOR DE 37 SDG

PARTO O CESAREA  
BAJO BPD O ANES-  
TESIA GENERAL  
PLANIFICACION  
FAMILIAR.

SIN MEJORIA O  
INESTABILIDAD DE  
LA T/A.

VER APENDICE II.

(APENDICE I)

(38)

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA.

PROTOCOLO DE ESTUDIO Y TRATAMIENTO

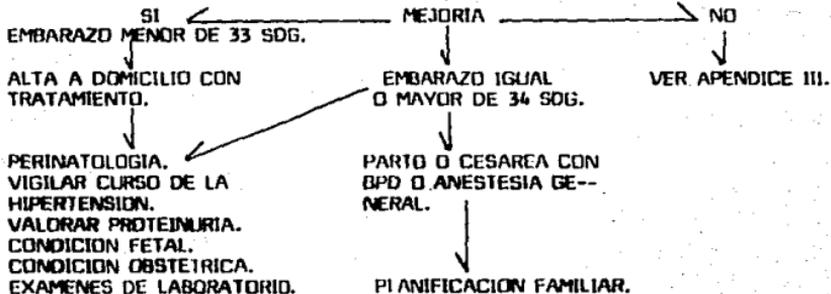
DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO.

(PREECLAMPSIA MODERADA)

ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA  
LEVE SIN CONTROL.

T/A: 140/91 a 160/109 mmHg.  
PROTEINURIA DE 1.5 a 3 Grs/l.  
SINTOMAS VASCOESPASMODICOS  
• a •

HOSPITALIZACION CON INTERCONSULTA A PERINATOLOGIA.  
VIGILANCIA ESTRECHA, ESTUDIO DE FONDO DE OJO, RE--  
POSO ABSOLUTO EN DECUBITO LATERAL IZQUIERDO.  
SOLUCIONES HIPERTONICAS (HARTMANN O GLUCOSA 10%)  
ALBUMINA HUMANA, PLASMA.  
FENOBARBITAL .333 Mg. I.M. c/12hs.  
HIDRALAZINA 30-50Mg.V.O. c/6hs.  
SONDA URINARIA, REGISTRO DE T/A HORARIA.  
PVC HORARIA.  
EXAMENES DE LABORATORIO: BH, QS, TP, TPT, PLAQUETAS  
FIBRINOGENO, PFH, UREA, CREATININA, AC. URICO, ELECTRO--  
LITOS.



(APENDICE II)

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA.

PROTOCOLO DE ESTUDIO Y TRATAMIENTO

DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO.

(PREECLAMPSIA SEVERA-ECLAMPSIA.

ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA <sup>91</sup> LEVE O MODERADA SIN CONTROL. → T/A: 160-110 mmHg O MAYOR.  
 PROTEINAS: MAS DE 3 GRS/L.  
 CEFALEA, ACUFENOS, FOSFENOS  
 AMAUROSI, TEMBLOR, VOMITO  
 DOLOR EPIGASTRICO  
 ALTERACIONES DE LA CONCIENCIA

HOSPITALIZACION, REPOSO ABSOLUTO SIN ESTIMULOS.  
 FENOBARBITAL 333mg I.M. C/8hs  
 SULFATO DE MAGNESIO 4 GRS I.V. EN 20 MINUTOS.  
 POSTERIORMENTE 1 GR. POR HORA.  
 HIDRALAZINA 50MG V.O. C/6HS.  
 SOLUCIONES HIPERTONICAS I.V. (HARTMANN O GLUCOSA AL 10%).  
 PLASMA O ALBUMINA HUMANA.  
 SONDA URINARIA, PVC, CONTROL ESTRICTO DE LIQUIDOS, VIGILANCIA ESTRECHA DEL ESTADO DE CONCIENCIA, MANEJO CONJUNTO CON TERAPIA INTENSIVA. LABORATORIOS: VER APENDICE II.

CRISIS HIPERTENSIVAS:  
 HIDRALAZINA O NIFEDIPINA 10 Mg CADA 15Min.  
 SL. MAXIMO 3 DOSIS

CRISIS CONVULSIVAS:  
 FENOBARBITAL 0.333 MG. I.V. o DIAZEPAM 10 Mg I.V. HASTA YUGULAR LAS CRISIS-MAXIMO 50 Mg I.V.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA  
 GASES ARTERIALES, INTUBACION

INSUFICIENCIA CARDIACA  
 LANATOCID-C 1 Amp I.V.  
 FURSEMIDA 40 Mg. I.V. C/6-8hs  
 C.I.O.:  
 SANGRE FRESCA  
 PLASMA, PLASQUETAS, CRIOPRESIPITADOS.

MEJORAR CONDICIONES.

PLANIFICACION FAMILIAR.

CESAREA BAJO ANESTESIA GENERAL.

PUERPERIO EN U.C.I.

(APENDICE III)

(40)

USO DE UN INHIBIDOR DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS  
EN EL CONTROL DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA PACIENTE  
PREECLAMPTICA DURANTE EL PUERPERIO.

(HOJA DE EVALUACION DIARIA).

NOMBRE \_\_\_\_\_

CEDULA \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_

FECHA DE INGRESO \_\_\_\_\_ DIA DESTANCIA NO. \_\_\_\_\_

MEDICAMENTO \_\_\_\_\_

TURNO I.

T/A                      T/A                      T/A                      T/A

TURNO II.

T/A                      T/A                      T/A                      T/A

TURNO III

T/A                      T/A                      T/A                      T/A

BILILABSTIX \_\_\_\_\_ Hora \_\_\_\_\_

EDEMA (valorar en %) \_\_\_\_\_

(ANEXO I)

USO DE UN INHIBIDOR DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS  
 EN EL CONTROL DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA PACIENTE  
 PREECLAMPTICA DURANTE EL PUERPERIO.

(HOJA DE RECOLECCION DE DATOS)

NOMBRE \_\_\_\_\_  
 CEDULA \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_  
 FECHA DE INGRESO \_\_\_\_\_ FECHA DE EGRESO \_\_\_\_\_  
 DIAS DE ESTANCIA \_\_\_\_\_  
 MEDICAMENTO \_\_\_\_\_

OBSTETRICOS: G ( ) P ( ) A ( ) C ( )

PREECLAMPSIA EN EL EMBARAZO ANTERIOR: SI ( ) NO ( )

TENSION ARTERIAL (Comportamiento promedio por día)

[S] (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)

[D] (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)

PROTEINAS (MG. en Dl. según determinación por BILILABSTIX).

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)

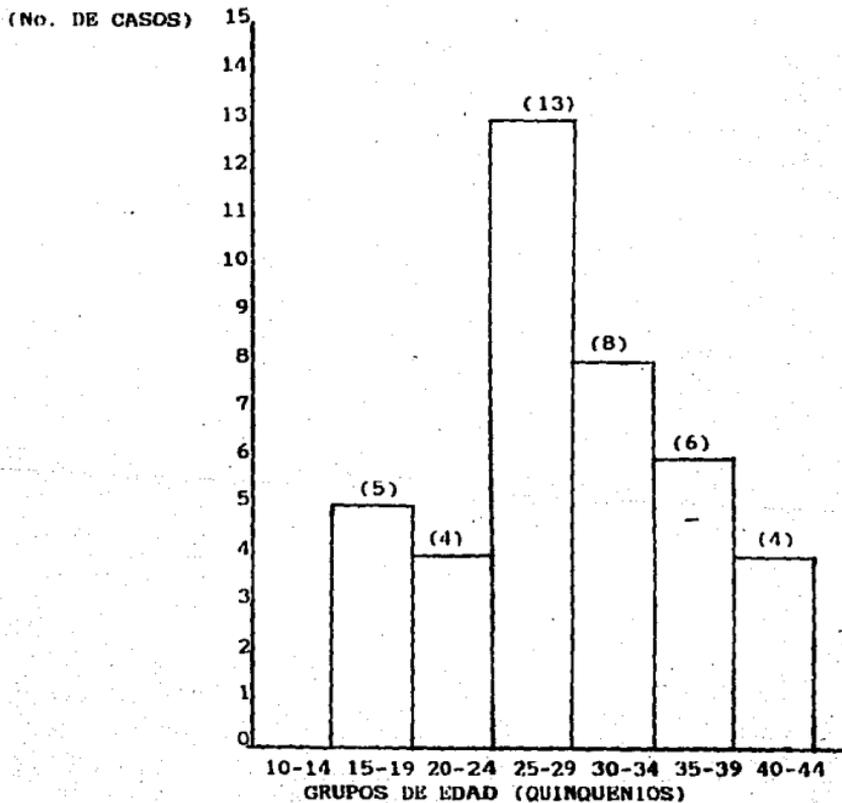
EDEMA (Valorado clínicamente en +)

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)

PROCEDIMIENTO OBSTETRICO. SEÑALAR CAUSAS.

SEXO DEL PRODUCTO \_\_\_\_\_ APGAR \_\_\_\_\_

INCIDENCIA DE LA PREECLAMPSIA  
POR GRUPOS DE EDAD.



CLASIFICACION DE LA PREECLAMPSIA.  
UNIVERSO DE TRABAJO.

TABLA I

TIPO	No. DE CASOS	%
LEVE	15	37.5
MODERADA	15	35.5
SEVERA	10	25.0
TOTAL	40	100

CLASIFICACION DE LA PREECLAMPSIA.  
GRUPO CONTROL.

TABLA II

TIPO	No. DE CASOS.	%
LEVE	9	22.5
MODERADA	6	15.0
SEVERA	5	12.5
TOTAL	20	50

CLASIFICACION DE LA PREECLAMPSIA.  
GRUPO TESTIGO.

TABLA III

TIPO	No. DE CASOS.	%
LEVE	6	15.0
MODERADA	9	22.5
SEVERA	5	12.5
TOTAL	20	50

DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGUN LA EDAD.  
UNIVERSO DE TRABAJO.

TABLA IV

EDAD.	No. DE CASOS.	%
10-14 años	0	0
15-19 años	5	12.5
20-24 años	4	10.0
25-29 años	13	32.5
30-34 años	8	20.0
35-39 años	6	15.0
40-44 años	4	10.0
TOTAL 40		100

DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGUN LA EDAD.

TABLA V

## GRUPO CONTROL.

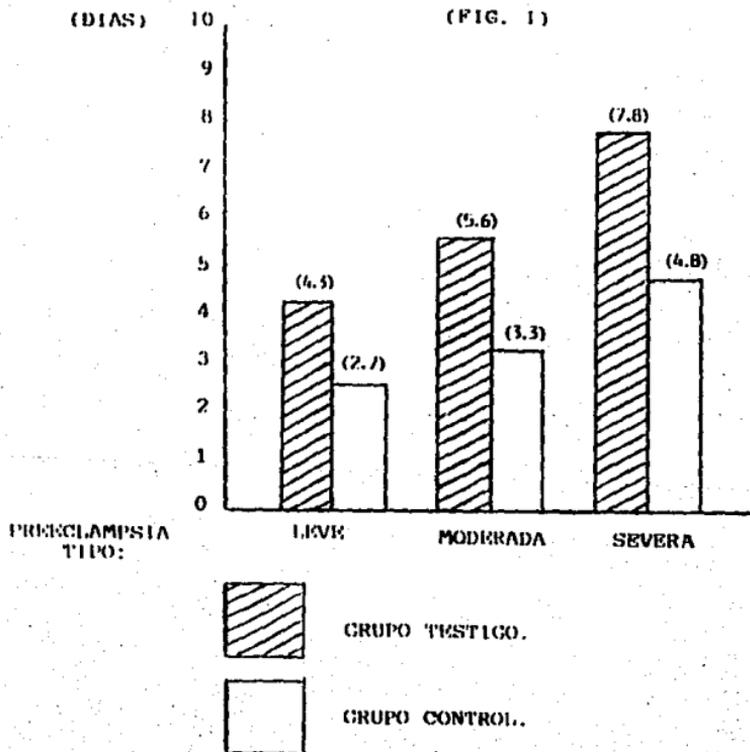
EDAD.	No. DE CASOS.	%
10.-14 años	0	0
15-19 años	2	5
20-24 años	1	2.5
25-29 años	7	17.5
30-34 años	2	5
35-39 años	5	12.5
40-44 años	3	7.5
TOTAL 20		50

DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGUN LA EDAD.

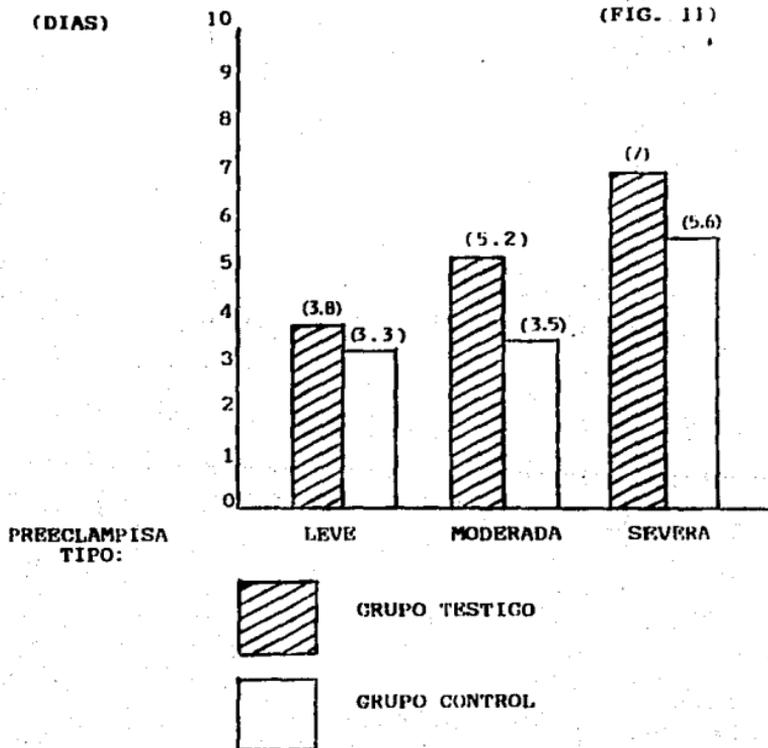
TABLA VI

## GRUPO TESTIGO.

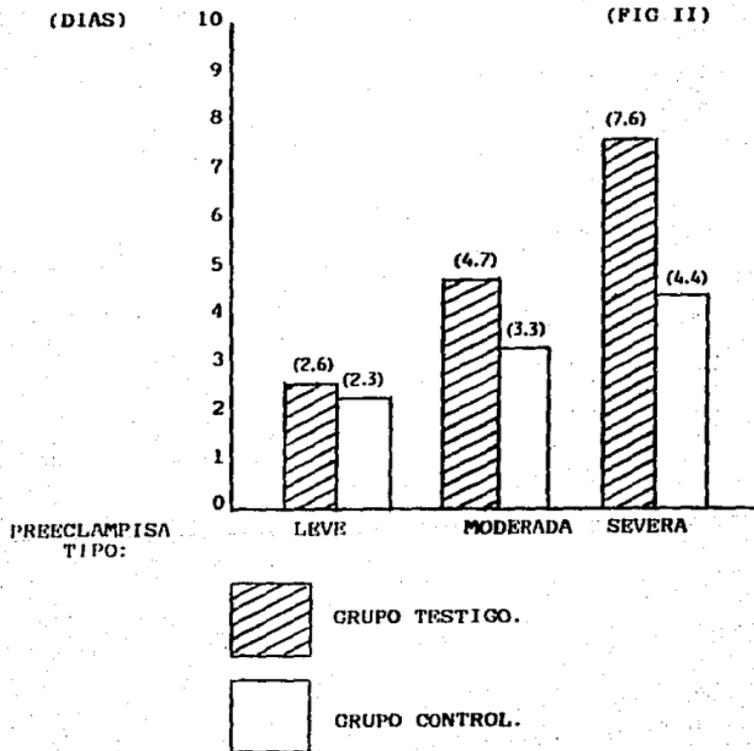
EDAD	No. DE CASOS.	%
10-14 años	0	0
15-19 años	3	7.5
20-24 años	3	7.5
25-29 años	6	15
30-34 años	6	15
35-39 años	1	2.5
40-44 años	1	2.5
TOTAL 20		50

REGRESION DE LA TENSION ARTERIAL  
A VALORES NORMALES.

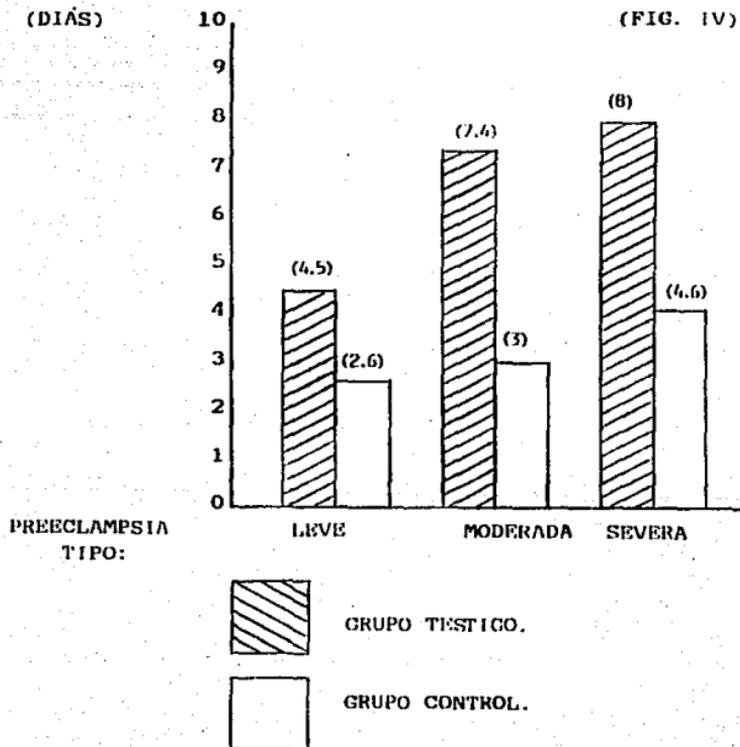
## DESAPARICION DE LA PROTEINURIA.



## DESAPACION DEL EDEMA.



## DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA.



#### ANÁLISIS DE RESULTADOS.

El presente estudio fué realizado en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" I.S.S.S.T.E., durante el período comprendido en los meses de Enero -- a Junio de 1992 en el Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Para la realización de este estudio, se tomarón en cuenta a todas las pacientes con diagnóstico de preeclampsia leve, moderada o severa, de acuerdo a la clasificación clínica propuesta por López-Llera, y que se encontraban en el puerperio inmediato. Para efectos de el presente estudio, no se tomó en consideración la vía de resolución del embarazo ni las condiciones neonatales de los productos obtenidos.

A todas las pacientes se les realizó el diagnóstico de preeclampsia "pura" -- es decir, aquella preeclampsia que no cursaba con alguna enfermedad asociada que cursara con hipertensión arterial.

Los parámetros a calificar en cada una de las pacientes, básicamente fueron cuatro: Tensión Arterial, Edema, Proteinuria y Días de Estancia Hospitalaria.

El Universo de trabajo involucro a 40 pacientes con diagnóstico de preeclampsia leve (n=15), preeclampsia moderada (N=15), preeclampsia severa N=10), (tabla I), a su vez el universo de trabajo se dividió en un grupo control (N=20) y un grupo testigo (N=20).

El grupo control estuvo formado por pacientes con preeclampsia leve N=9, preeclampsia moderada N=6, preeclampsia severa N=5.

El grupo testigo formado por pacientes con preeclampsia leve N=6, preeclampsia moderada N=9, preeclampsia severa N=5.

(49)

En cuanto a los grupos de edad observados, se encontro que la mayor incidencia de aparición de preeclampsia estuvo en los quinquenios comprendidos entre los 25-29 con 13 pacientes (32.5%), seguido por el quinquenio comprendido entre los 30-34 con 8 pacientes (20.0%), lo que concuerda con los resultados de otras investigaciones (3,5,6,7,8,11,15,18). (Tabla IV). Las distribuciones por edad se muestran en las tablas IV, V y VI.

La incidencia de preeclampsia de acuerdo a su tipo en cada uno de los grupos es la siguiente:

Grupo control: preeclampsia leve N-9 (22.5%), moderada N-6 (15.0%), severa N-5 (12.5%). Grupo testigo: Preeclampsia leve N-6 (15.0%), moderada N-9 (22.5%) severa N-5 (12.5%). (tabla II y III)

La administración de el Acido Acetilsalicílico (Acido Acetilsalicílico clave - 103 tab. solubles 300mg.) se realizó a las 6 horas de puerperio, para ello fué necesario dividir la tableta a la mitad para administrar 150 mg. como dosis diaria. Se inició el registro de las presiones arteriales y la evaluación de el edema y proteinuria, éstas ultima con tiras reactivas de BILILASTITX (AMES) por día y se registrarón los hallazgos en las hojas elaboradas para ello. Anexo I y II.

Los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros evaluados fueron los siguientes: En cuanto a la tensión arterial se observó que en el grupo testigo la tensión arterial regresó a valores normales en 4.3 días en tanto que en el grupo control la regresión a cifras normales fué en 2.7 días lo que hace una diferencia del 37%, esto en el tipo preeclampsia leve. En la preeclampsia moderada la regresión en el grupo testigo fué en 5.6 días, y en el grupo control en 3.3 días con una diferencia del 41%. En la preeclampsia severa la re----

---presión en el grupo testigo fué en 7.8 días, y en el grupo control de 4.8 --- con una diferencia de 38.5%. Para evaluar el significado estadístico se aplicó - la t de Students encontrando un valor de  $p < 0.001$ . (Fig 1).

Los resultado encontrados en el comportamiento de la proteinuria evalua- da por medio de tiras reactivas de Billabstix, fuerón los siguientes: El grupo - testigo en la preeclampsia leve, obtuvo un valor negativo a los 3.8 días, en --- tanto que el grupo control en 3.3 días con una diferencia de el 13.1%. En la -- preeclampsia moderada el grupo testigo obtuvo un valor negativo a los 5.2 días el grupo testigo a los 3,5 días con una diferencia del 32.6%. En la preeclampsia severa el grupo testigo obtuvo un valor negativo a los 7 días, el grupo con--- trol a los 5.6 con una diferencia del 20%.

En cuanto al comportamiento clínico de el edema la desaparición de éste -- en la preeclampsia leve en el grupo testigo fué a los 2.6 días, en el grupo ---- control a los 2.3 días con una diferencia de el 11.5%. En la preeclampsia modera da el grupo testigo registró una desaparición del edema a los 4.7 días, en tan- to que en el grupo control en 3.3 días con una diferencia de 29.7%. En la pree- clampsia severa el edema desapareció en el grupo testigo a los 7.6 días y en - el grupo control a los 4.4 días con una diferencia del 42.1%.

Los resultados obtenido en la evaluación de los días de estancia hospita--- laria fuerón los siguientes: Preeclampsia leve grupo testigo 4.5 días y grupo -- control 2.6 días con una diferencia del 42.2%. En la preeclampsia moderada los- días de estancia hospitalaria en el grupo testigo fué de 7.4 y en el grupo con- trol de 3 con una diferencia del 59.4%. En la preeclampsia severa el grupo ---- testigo tuvo un promedio de 8 días de estancia hospitalaria y el grupo testigo de 4.6 días con una diferencia del 42.5%.

## CONCLUSIONES.

La preeclampsia continúa siendo en la actualidad un verdadero reto para el clínico en cuanto su tratamiento y más aún para su prevención.

Múltiples estudios se han encaminado hacia la prevención y tratamiento de esta entidad con resultados muy controvertidos, ya que existen diversas teorías que tratan de explicar su etiología, sin que ninguna de ellas se halla comprobado en su totalidad.

El presente trabajo se apoya en la teoría de las prostaglandinas, que en la actualidad es una de las teorías que tiene bases bioquímicas sólidas pero que aún no se acepta en su totalidad.

Durante el desarrollo de el presente trabajo utilizamos un fármaco tradicionalmente ya conocido como inhibidor de la síntesis de prostaglandinas llamado Acido Acetilsalicílico, administrandolo a pacientes puerperas con el diagnóstico de preeclampsia leve, moderada y severa, con la finalidad de observar el comportamiento de las cifras tensionales, edema y proteinuria así como también valorar el tiempo de recuperación de la paciente que se refleja en los días de estancia hospitalaria.

Es alentador el observar que las cifras tensionales en el grupo control regresaron a la normalidad en un tiempo menor que el grupo testigo y que además las diferencias estadísticas son muy significativas ( $P < 0.001$ ). Igualmente se observó una diferencia en el tiempo de recuperación de la proteinuria, sobre todo en el grupo control con preeclampsia severa. En cuanto al edema no hubo grandes diferencias entre el grupo control y testigo, sin embargo, muchos son los factores que pudieron haber influido en estos resultados tales como el reposo prolongado en cama.

En cuanto a los días de estancia hospitalaria se observó una marcada reducción en el grupo control que recibió la medicación con Acido acetilsalicílico que indudablemente refleja el tiempo de recuperación de la paciente y su integración al núcleo familiar de la paciente, así mismo refleja una disminución en los costos de hospitalización de estas pacientes.

Es indudable que la ciencia médica no permanece estática y que los avances en la terapéutica de la preeclampsia ofrecen como alternativa el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. No queremos ofrecer esta terapéutica como una panacea, simplemente como una alternativa más. Sin embargo a pesar de los resultados alentadores obtenidos en este estudio hacen necesario el desarrollo de otros protocolos de investigación sobre esta terapéutica a gran escala y encaminados a la prevención más que a la curación.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Ahmed Y; Sullivan MH; Elder MG. Increases Platelet turnover in a patient---  
With previous recurrent pree-clampsia and failure of aspirin therapy. Re---  
port. Br. J-Obstet Gynecol; (2) P. 218-20.
- 2.- Barton; Sibai BM. Low dose aspirin to improve perinatal outcome.  
Clin.-Obstet-Gynecol; 1991 Jun 34 (2) P. 251-61.
- 3.- Beaufillis B; Feuster L; Sidnev S. A multivariate analysis of risk factor for -  
preeclampsia.  
JAMA; 1991 Jul. 10; 266 (2) P 237-41.
- 4.- Benigni A; Gregorini G. Effect of low-dose on fetal and maternal genera---  
tion of thromboxane by platelets in women of risk for the pregnancy-in---  
duced hypertension.  
N. Englnd-J-Med; 1989 Aug. 10 321 (6) P. 357-62.
- 5.- David C. Kilpatrick; William A. Liston; Association between susceptibility to -  
preeclampsia within families and HLA-DR4.  
The Lancet Nov. 4 1989 P. 1063-1064.
- 6.- David B. Cotton MA; Wesley Lee MD. Hemodynamic profile of severe pregnancy-in-  
duced hypertension.  
Am J. Obstet Gynecol. P. 158-59.
- 7.- Elder MG. Is preeclampsia preventable?  
Ann-Med; 1991 Dec; 23 (6) P 671-73.
- 8.- Eskenazi B; Funter L; Sidnev S. A Multivariate analysis of risk factor for -  
preeclampsia.  
JAMA; 1991 Jul 10; 266 (2) P 237-41.

- 9.- Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of the prostaglandins.  
Obstet-Gynecol; 1989 Jan. 7 (1) P. 122-37.
- 10.- JC. Keith DLM. PH; K Miller, Bs, MD. Anti-vascular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia.  
AM-J- Obstet an Gynecol 1989 Vol. 161 (5) P. 1305-13.
- 11.- Leslie Iffy-Harold A. Kenetzkv. Obstetricia v Perinatología.  
1ª Edición Agosto 1986 P. 1276-79 Ed. Panamericana.
- 12.- Loudon KA. Aspirin and preeclampsia.  
Br-J-Hosp-Med; 1991 Mar; 45(3); P 153.
- 13.- Lubbe MD. Hypertension in pregnancy; who and how to treat.  
Am-J-Clin-Pharmacol; 1987; 24 Suppl.; P 150-208.
- 14.- Lubbe WF. Prevention of preeclampsia by low dose aspirin.  
N-Z-Med-J. 1990 May 23; 103 (890); P. 237-8
- 15.- Luque Otero M; Fernández pinilla C. Hipertensión en situaciones especiales, leve, sistólica v del embarazo.  
Rev- Esp- Cardiol.; 1990; 43 Suppl 1; P65-70.
- 16.- MC Giff JC; Carroll MA; Escalante B. Arachinodate metabolites and kinins in blood pressure regulation.  
Hipertensión ; 1991 Nov, 18 (5) P. 150-7.
- 17.- Mannen A; Metsa Ketela T. Nifedipine increases urinary excretion of prostacyclin metabolite in hypertensive pregnancy.  
Pharmacol-Toxicol; 1991 Jul; 69 (1) P. 60-3.
- 18.- Mario López-Illera Méndez. "La toxemia del embarazo" lecciones básicas.  
2ª Edición 1985; Edit. Limusa-Noriega.

- 19.- Moktharik Topozada MD, Ahmed AA. Treatment of preeclampsia with prostaglandin A.  
Am. J. Obstet-Gynecol Jul. 1988 Vol 159 P. 160-64.
- 20.- Oqino M; Abev; Jembot; Okahara T. Plasma Thromboxane and prostacyclin: Comparison during normal pregnancy complicated by hypertension.  
Endocrinol-JPN: 1986 Apr; 33 (2): 197-202.
- 21.- Remuzzi G; Reqqeneti P. Prevention and treatment of pregnancy-associated-hypertension: What have we learned in the last 10 years?  
Am-J-Kidney-Dis; 1991 Sep; 18 (3) P 285-305.
- 22.- Sir, Linda Jacobson MD, Regine Imhof. The value of assessment of the uteroplacental circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth retardation.  
Am-J-Obstet-Gynecol; Jan; 1990 162 (1) P. 1101-1110.
- 23.- Schiff E; Peleg E; Goldenber MG. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A<sup>2</sup> to prostacyclin in relative high risk pregnancies.  
N-England-J-Med; 1989 Aug 10; 321 (6) P 351-6.
- 24.- Smith WJ; Marnett LJ; Dewitt DL. Prostaglandin and thromboxane biosynthesis  
Pharmacol-Ther; 1991; 49 (3): P. 153-79.
- 25.- Sureau C. Prevention of perinatal consequences of preeclampsia with low-dose aspirin: result of the eprede trial. The eprede trial Study Group.  
Eur-J-Obstet-Gynecol; 1991 May; 164 (5) P. 122-32.
- 26.- Topozada MK; Darwish E; Barakat AA. Management of severe preeclampsia detected in early labor by prostaglandin A 1 or Hidralazine infusion.  
Am-J-Obstet-Gynecol; 1991 May; 164 (5) P. 122-32.

- 27.- Topozzada M; Darwish EA. Low dose acetyl salicylic acid in severe pre-eclampsia.  
Int-Journal-Gyneacol-Obstet; 1991; 35 (4) P. 311-7.
- 28.- Valerie Rappaport MD; Effects of thromboxane synthetase inhibition on maternal fetal homeostasis in gravid ewes with ovine pregnancy-induced hypertension.  
Am-J-Obstet-Gyneacol- Vol 162; No. 1 P. 138-46.
- 29.- Vertequist O; Geen K. Effects of naproxen on the in vivo synthesis of thromboxane and prostacyclin in man.  
Eur-J-Clin. Pharmacol; 1989; 37 (6) P. 563-5.
- 30.- Walsh SW. Low-dose aspirin: treatment for the imbalance of increased thromboxane and decreased prostacyclin in preeclampsia.  
Am-J-Perinatol; 1989 Jun; 160 (6) P. 1535-6.
- 31.- Walsh SW. Thromboxane production in placentas of women with preeclampsia  
Am-Journal-Obstet-Gyneacol; 1989 Jun; 160 (6); P.1535-6.
- 32.- Walsh SW. Physiology of low dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia.  
Semin-Perinato; 1990 Apr; 14 (2); P. 157-60.
- 33.- Wallenbiurg HCS; Dekker GA. Low-Dose Aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae.  
Am-J-obstet Gyneacol 1985 152; P. 335-40.