

11717 11
20



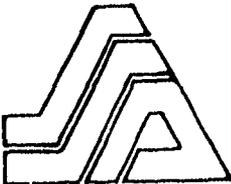
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S. A.

DETERMINACION DE NIVELES SERICOS DE
ENDOTELINA EN DIVERSAS ETAPAS DEL
EMBARAZO Y EN PACIENTES PREECLAMPTICAS

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A I
DRA AURELIA PATRICIA AVENDAÑO NAVA



MEXICO, D. F.

1995

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.A.

**DETERMINACION DE NIVELES SERICOS DE ENDOTELINA EN DIVERSAS ETAPAS DEL
EMBARAZO Y EN PACIENTES PREECLAMPTICAS**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DRA. AURELIA PATRICIA AVENDAÑO NAVA

MEXICO, D.F.

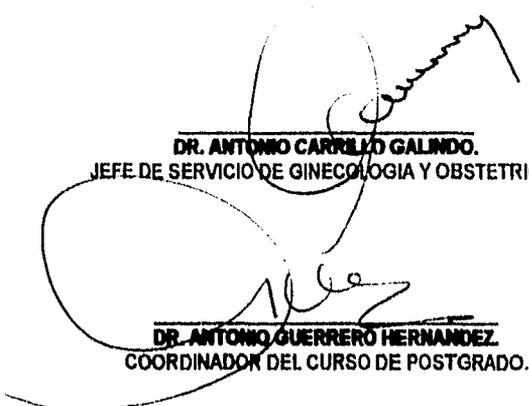
1995

ESTADÍSTICA
FEB. 19 1996
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO MEXICANO DE INVESTIGACIONES
BIOLÓGICAS

ESTA TESIS FUE REGISTRADA Y APROBADA POR LA UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA CLINICA, DISEÑO Y EVALUACION DE PROTOCOLOS. HOSPITAL GENERAL DE MEXICO/U.N.A.M., CON CLAVE DE REGISTRO DIC/84/4068/01/150.

HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO, S. S. A.
M. FEB. 23 1996
SUBDIRECCION DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS

DETERMINACION DE NIVELES SERICOS DE ENDOTELINA EN DIVERSAS ETAPAS DEL EMBARAZO Y EN PACIENTES PREECLAMPTICAS

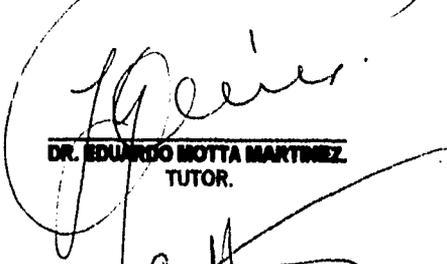


DR. ANTONIO CARRILLO GALINDO.
JEFE DE SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.

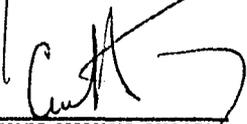
DR. ANTONIO GUERRERO HERNANDEZ.
COORDINADOR DEL CURSO DE POSTGRADO.



DR. ARMANDO VALLE GAY
JEFE DE ENSEÑANZA Y GINECOLOGIA



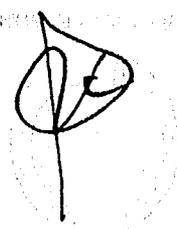
DR. EDUARDO MOTTA MARTINEZ.
TUTOR.



DR. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN.
ASESOR.

Unidad de Epidemiología Clínica
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.

SECRETARIA DEL SALUD
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCACION
Y CIENTIFICAS



DIRECCION DE ENSEÑANZA

AGRADECIMIENTOS

A mis padres; Manuel y Margarita con amor.
Por haberme inculcado el coraje necesario
para creer en mí; Y por brindarme su amor
comprensión, confianza y ejemplo en todos
los instantes de mi vida.

A mi esposo, Eduardo con infinito amor.
Por su empeño constante para entender mis
sueños; y por su amor, ternura, confianza
y entusiasmo para ayudarme a realizarlos.

A el Dr. Eduardo Motta, con admiración.
Por ser antes que todo un gran amigo;
gracias por sus enseñanzas, consejos,
amistad y apoyo en todo momento durante
estos tres años.

A el Dr. Octavio Amancio Chacón.
Por su interés y paciencia para
la consumación de este estudio.

A la Srita. Q.F.B. Silvia Naranjo Rosales.
Por su atención e invaluable colaboración
en la realización de este estudio.

A la Unidad de Medicina Nuclear
Hospital López Méndez ISSSTE.
Por las facilidades prestadas
para la realización de este trabajo.

A Isaias, con cariño.
Por su infinita paciencia y cooperación
en la elaboración de este estudio.

A mis compañeros de guardia,
a quien además de las innumerables
horas de trabajo, me une una
hermosa amistad.

A todo el personal y pacientes
de la U-503 Ginecobstetricia, por
su valiosa colaboración durante
estos 3 años de mi formación.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
INTRODUCCION.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
OBJETIVOS.....	5
JUSTIFICACION.....	6
MATERIAL Y METODO.....	7
RESULTADOS.....	8
DISCUSION.....	10
CONCLUSIONES.....	13
ANEXO I.....	14
REFERENCIAS.....	15

RESUMEN

El objetivo de este estudio, es identificar los niveles plasmáticos de endotelina en pacientes con preeclampsia y compararlos con los pacientes con embarazo normal; con la finalidad de establecer la probable participación de dicha sustancia en el síndrome toxémico.(1)

Para ello se incluyeron pacientes preeclámplicas que cumplieron con los criterios del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia; en comparación con pacientes con embarazos normales y mujeres no embarazadas.(2)

El estudio consistió en la toma de sangre venosa periférica a su ingreso a hospitalización o en la consulta externa. Para la determinación de niveles séricos de endotelina, fué necesario el empleo de anticuerpos (ANTI-SUERO ANTI ET-1) y un segundo anticuerpo, previa preparación del plasma por centrifugado y acidificación.

Se pretendió encontrar niveles elevados de endotelinas en pacientes preeclámplicas, en comparación con niveles bajos de la misma sustancia en embarazadas normales.

El promedio de endotelina plasmática encontrada fué de 8.6 ± 4.1 pg/ml en las pacientes no embarazadas, de 24.4 ± 8.6 pg/ml en las del primer trimestre, de 23.8 ± 10.2 pg/ml en las del segundo trimestre, de 12.3 ± 5.7 pg/ml en las del tercer trimestre y de 13.9 ± 6 pg/ml en las pacientes preeclámpticas.

De acuerdo a los resultados obtenidos podemos concluir que el nivel de endotelina sérica se eleva durante el embarazo; con un incremento tres veces mayor que sin embarazo. No existiendo diferencias en los niveles encontrados durante el tercer trimestre y durante la preeclámpsia. Por lo que no podremos establecer con estos resultados, el papel de la endotelina en la fisiopatología de la preeclámpsia.

Y que si bien durante la preeclámpsia existe liberación de péptidos vasoactivos, la endotelina es solamente uno más de un conjunto de factores responsables de la fisiopatología de la preeclámpsia.

INTRODUCCION

La preeclampsia es un síndrome específico del embarazo de etiología desconocida, que se manifiesta por hipertensión, proteinuria, edema y activación de la cascada de coagulación; lo cual se resuelve rápidamente después del parto.(10)

El embarazo puede inducir hipertensión en mujeres previamente normotensas o puede agravar estados hipertensivos previos a la gestación. Según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), el diagnóstico debe hacerse por la presencia de los siguientes criterios: 1.-Aumento de la presión arterial sistólica en 30mmHg o mayor. 2.-Aumento de la presión arterial diastólica en 15mmHg o mayor. 3.-Presión arterial sistólica de 140mmHg o superior. 4.-Presión arterial diastólica de 90mmHg o superior. Registrándose esas alteraciones en dos tomas distintas con 6 horas o más de diferencia. (1)

A su vez, la hipertensión durante la gestación puede clasificarse en hipertensión inducida por el embarazo: Preeclampsia y eclampsia. Hipertensión crónica de cualquier causa independiente de la gestación. Preeclampsia o eclampsia sobreañadida a hipertensión crónica. Hipertensión transitoria y Alteraciones hipertensivas no clasificables.

La definición aceptada por la ACOG para la preeclampsia dice que se trata de hipertensión asociada a proteinuria mayor a 0.3g/l en la orina de 24horas o mayor de 1g/l en una muestra aislada o más de 2 ++ ó 300mg mostrados con tira reactiva; edema generalizado, edema con fóveas de más de 1+ después de 12horas de reposo en cama o aumento de peso de 2kg o más en una semana de gestación. Y eclampsia como aparición de convulsiones en una paciente con preeclampsia.(4)

Durante los últimos años el tejido endotelial ha llamado la atención de los investigadores. El daño endotelial parece ser importante en la preeclampsia; los niveles elevados del factor VIII aumentan los niveles de fibronectina y afeción del tromboxano A2 y prostacilinas, apoyando la hipótesis de que el daño de la célula endotelial se cree interviene en la patogénesis de la preeclampsia.(2)

La naturaleza exacta del acontecimiento primario que causa la preeclampsia sigue siendo desconocida. Sin embargo evidencias observadas en los últimos 20 años, muestran que el desarrollo anormal de la placenta es uno de los factores iniciales de la presentación de ésta enfermedad.(14)

La placentación anormal es debida a la invasión inadecuada del trofoblasto hacia las arteriolas espirales maternas. Ya que durante el embarazo normal, las células trofoblasticas invaden la pared de las arterias espirales, transformándolas en canales largos y tortuosos capaces de transportar gran cantidad de sangre al interior del espacio intervilloso y resistentes a la acción de agentes vasomotores. Esta alteración del desarrollo anatómico y fisiológico normal de la placenta es probable que produzca la alteración de la función endotelial, así como de la lesión multiorgánica mediante un mecanismo aún desconocido.(11)

En fechas recientes, se ha descrito una sustancia de origen endotelial que debido a su naturaleza vasoconstrictora se le llamó endotelina. Esta sustancia tiene su principal efecto sobre el lecho vascular renal y la capacitancia venosa. (4,14)La endotelina, un péptido vasoconstrictor potente tiene un papel importante en la patogénesis del vasoespasmo con respecto a la lesión de la íntima, con la subsecuente agregación plaquetaria y la formación de trombina. (4,10)

Lo constituyen 21 aminoácidos, que contienen dos puentes intramoleculares disulfuro. Se han identificado tres moléculas semejantes entre sí: ET-1, ET-2 y ET-3 pero la de mayor efecto vasoconstrictor es la endotelina ET-1.(8,9,12,14)

Durante el embarazo con preeclampsia, existe vasoespasmo glomerular con alteraciones en la capacitancia venosa, por lo que se hace importante estudiar los niveles o concentraciones plasmáticas de la endotelina en mujeres embarazadas preeclámpicas y normales. (1,11,7,13)

Se ha considerado que en la preeclampsia tiene lugar la liberación de péptidos con un importante potencial vasoactivo, lo que podría influir en la presentación de la misma. (14,11)

Por lo tanto sería importante encontrar un mecanismo o sistema bioquímico de fácil determinación, que explicara la preeclampsia, o bien que ayudara a predecirla.(4)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La preeclampsia y la hipertensión asociada al embarazo con proteinuria, edema y alteraciones en los tiempos de coagulación y o alteraciones en la función hepática; ocurre principalmente en nullíparas, de más de 20 semanas de gestación, y más frecuentemente cerca del término. (3,10,14)

Es una complicación que puede presentarse en el 5-10% de todos los embarazos; y puede progresar rápidamente a presentar convulsiones y terminar en eclampsia. (3,10,13)
Implica en nuestro país un alto índice de morbilidad, por lo que se hace más importante para nosotros la identificación de él o los factores etiológicos de esta entidad. O bien el establecimiento de un mecanismo o sistema bioquímico que pueda ayudar como factor predictivo de la preeclampsia. (1)

En la preeclampsia existe vasoespasmo glomerular y alteraciones en la capacitancia venosa, y recientemente se ha relacionado a la endotelina como probable factor etiológico-predictivo, debido a su potencial vasoconstrictor. (1,14)

La determinación de la concentración plasmática de endotelina en mujeres embarazadas preeclámpicas y en mujeres normales, podría aportar resultados que nos orientaran en un futuro cercano al origen real de la preeclampsia y a su predicción temprana; así como a un diagnóstico y tratamiento oportuno. (13,11,14).

OBJETIVOS

a).- Identificar los niveles séricos de endotelina en pacientes embarazadas normales y en embarazadas preeclámplicas, así como en mujeres no embarazadas de la población general.

b).- Establecer si los niveles de endotelina se encuentran elevados en las mujeres con preeclámpsia, en relación a las mujeres con embarazos normales y al grupo de mujeres sanas no embarazadas.

JUSTIFICACION

Es importante identificar los niveles de endotelina, ya que aunque existen determinaciones previas en pacientes preeclámpicas, no existen determinaciones en mujeres sanas con y sin embarazo. De ahí la importancia de determinar la concentración de endotelina durante el embarazo y así poderlo comparar con las pacientes que cursan con preeclampsia y en una 2da fase del presente estudio, y una vez conocidos lo valores de endotelina, tomando en cuenta los factores de riesgo y mediante el seguimiento de la paciente establecer si la endotelina puede emplearse como un factor predictivo de preeclampsia.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 100 pacientes captadas del servicio de consulta externa y hospitalización de la Unidad de Ginecobatetría del Hospital General de México, con edades comprendidas entre los 18 y 35 años, solicitándoles por escrito su consentimiento para participar en el estudio. Se dividieron en 3 grupos: GRUPO I de mujeres no embarazadas sanas, con FUM confiable, GRUPO II de mujeres embarazadas del 1er trimestre, del 2do trimestre y del 3er trimestre sin antecedentes de hipertensión crónica o nefropatas, sin ingesta de medicamentos salvo vitamínicos, entre los 18 y 35 años. GRUPO III de mujeres embarazadas preeclámpicas de entre 18 y 35 años, con proteinuria (cualitativa) y normotensión previa al embarazo.

Los 3 grupos, se sometieron a la toma de 7 ml. de sangre venosa periférica mediante jeringa hipodérmica, se colectaron dichas muestras en tubos esterilizados que contenían EDTA monosódico y se congelaron a -100C, posteriormente se centrifugaron a 300rpm acidificando el sobrenadante con volúmenes iguales de ácido trifluoroacético al 0.1%; mediante extracción con columnas Sep Pak y se efectuó eluido con acetonitrilo al 60% en ácido trifluoroacético al 0.1%;

Los extractos se evaporaron hasta su secado y se sometieron radioinmunoanálisis por duplicado para cuantificación de endotelina I (E-1).(1)

Mediante técnica de doble anticuerpo, la cual es altamente específica, requiriendo la obtención de los anticuerpos y la endotelina marcada I-125.(1)

Los datos obtenidos se agruparon procediendo a efectuar análisis de varianza y una vez que se obtuvieron los valores, se analizaron mediante la prueba de rangos múltiples de Newman Keuls.

RESULTADOS

El promedio de edad en las pacientes estudiadas fué de 24.3 ± 3.7 en las pacientes no embarazadas, de 24.3 ± 6.9 en las pacientes embarazadas del primer trimestre sanas, de 24.8 ± 6.1 en las pacientes embarazadas del segundo trimestre sanas, de 25.3 ± 6.3 en las pacientes embarazadas del tercer trimestre sanas, y de 23.7 ± 5.7 en las pacientes embarazadas preclípticas; con un rango de la población estudiada de 18 a 35 años.

De las 100 pacientes estudiadas, el 15.2% no tenían antecedentes gestacionales, el 45.5% fueron primigestas, el 19.2% secundigestas, el 9.1% trigestas y el 11.1% restante tenían antecedentes de 4 gestaciones o más. (Figura 1)

El promedio de edad gestacional encontrado en las pacientes embarazadas estudiadas, fué de 10.4 ± 2.3 semanas en el grupo de embarazadas del primer trimestre, de 20.3 ± 5.6 semanas en el grupo de embarazadas del segundo trimestre, de 37 ± 4.1 semanas en el grupo de embarazadas del tercer trimestre y de 33 ± 6.4 semanas en el grupo de embarazadas preclípticas.

De las pacientes con antecedente de gestaciones previas, solamente el 2% tuvieron antecedente de preeclampsia.

Los signos y síntomas encontrados en las pacientes preclípticas fueron cefalea en 10, cefalea y edema en 2, cefalea y acúfenos en 1, cefalea, náusea y acúfenos en 1, cefalea, acúfenos e hiperreflexia en 1 y edema e hiperreflexia en 1.

Los medicamentos empleados por el grupo de pacientes preclípticas fueron hidralazina y alfametildopa en 3 pacientes, hidralazina, alfametildopa en 3 pacientes, hidralazina, alfametildopa y nifedipina en 2, e hidralazina únicamente en 1 paciente. (Figura 2)

Se encontró proteinuria únicamente en el grupo de pacientes preeclámpticas; 11 pacientes presentaron 300mg/dl, 3 pacientes con 100mg/dl, 2 con 30mg/dl, 2 con 2000mg/dl y 1 con 500mg/dl. (Figura 3)

El promedio de presión arterial encontrada fué de 109/68mmHg en las pacientes no embarazadas, de 122/79mmHg en las pacientes del primer trimestre, de 122/75mmHg en las pacientes del segundo trimestre, de 115/74mmHg en las pacientes del tercer trimestre y de 148/98mmHg en las pacientes preeclámpticas. (Figura 4)

El promedio de endotelina plasmática encontrada fué de 8.6 ± 4.1 pg/ml en las pacientes no embarazadas, de 24.4 ± 8.6 pg/ml en las del primer trimestre, de 23.8 ± 10.2 pg/ml en las del segundo trimestre, de 12.3 ± 5.7 pg/ml en las del tercer trimestre y de 13.9 ± 6 pg/ml en las pacientes preeclámpticas. (Figura 5, Tabla 1)

De las 100 muestras recolectadas, una de ellas no se proceso, por coagulación de la misma.

Al comparar la concentración de endotelina entre los 5 grupos, con la prueba de ANOVA, se encontró una diferencia estadísticamente significativa de $p=0.001$.

Para identificar los grupos en los cuales se encontró diferencia, se empleó la prueba de rangos múltiples de Newman Keuls. Encontrando significancia estadística al comparar el grupo de pacientes no embarazadas, con las del 1er, 2do, 3er trimestre y preeclámpticas; y al comparar las del 1er trimestre con las del 3er trimestre y preeclámpticas también se encontró significancia estadística, así como entre el 2do trimestre y el 3er y el 2do y las preeclámpticas.

No encontrando diferencia estadística al comparar el 1er con el 2do, ni el 3er con las preeclámpticas. (Tabla 2)

DISCUSION

La preeclampsia es un síndrome específico del embarazo de etiología desconocida, que se manifiesta por hipertensión, proteinuria, edema y activación de la cascada de coagulación; lo cual se resuelve después del parto. Se han postulado diversas y variadas teorías acerca de la etiología del síndrome toxémico, sin tener actualmente una que lo justifique plenamente. El daño endotelial parece ser importante en la preeclampsia; los niveles elevados del factor VIII aumentan los niveles de fibronectina y afectación del tromboxano A2 y prostaciclina, apoyando la hipótesis de que el daño de la célula endotelial se cree interviene en la patogénesis de la preeclampsia.(4,10)

La naturaleza exacta del acontecimiento primario que causa la preeclampsia sigue siendo oscuro, sin embargo en los últimos años, se ha observado que el desarrollo anormal de la placenta es uno de los factores iniciales de la presentación de esta enfermedad. La placentación anormal se debe a una invasión inadecuada por parte del trofoblasto a las paredes de las arteriolas espirales de la madre; esta alteración del desarrollo anatómico y fisiológico normal de la placenta, es probable que produzca la alteración de la función endotelial, así como de la lesión multiorgánica por mecanismos aún desconocidos.(10,12)

Se ha considerado que en la preeclampsia tiene lugar la liberación de péptidos con un importante potencial vasoactivo, lo que podría influir en la presentación de la misma.(4,14)

La endotelina, un péptido vasoconstrictor potente tiene un papel importante en la patogénesis del vasoespasmo con respecto a la lesión de la íntima, con la subsiguiente agregación plaquetaria y la formación de trombina.(4,10)

Diversos estudios recientes han demostrado que la preeclampsia se asocia a hipocalciuria. La presencia de concentraciones de calcio urinario de 12mg/dl o menor en orina de 24hrs, tiene un valor predictivo positivo del 85% y un valor predictivo negativo de 91%. Otros estudios indican que este fenómeno se produce en etapas tempranas de la gestación y persiste durante la misma, por lo que es potencialmente útil para la identificación precoz de las pacientes de riesgo.(15,16)

Las pacientes con preeclampsia también presentan niveles elevados de fibronectina, una glicoproteína que desempeña un importante papel en la adhesión celular y forma parte del tejido conectivo y de las membranas basales. Y existen estudios que indican que niveles plasmáticos elevados de fibronectina procedente del endotelio preceden a los signos clínicos de la preeclampsia y pueden ser útiles para la predicción de la enfermedad.(17)

De acuerdo a los resultados consideramos que la endotelina se incrementa durante el embarazo, pero no existe diferencia entre los valores encontrados durante el tercer trimestre y la preeclampsia;

Si bien durante la preeclampsia existe liberación de péptidos vasoactivos, y la endotelina es uno de ellos, no podemos establecer que ésta, sea la única responsable de la patogénesis del vasoespaso de esta entidad.

Talvez la endotelina junto con otros factores , como la placentación anormal, la hipocalcemia , la elevación de fibronectina y algunos otros aún desconocidos, sean en conjunto responsables de la fisiopatología de la preeclampsia.

Quedando para investigaciones posteriores, cual de estos factores es el que dispara la cadena de eventos observados en la preeclampsia

CONCLUSIONES

- 1.- El nivel de endotelina sérica se eleva durante el embarazo.

- 2.- La endotelina sérica durante el primero y segundo trimestres del embarazo, es tres veces mayor que en las pacientes no embarazadas.

- 3.- No existe diferencia entre los niveles de endotelina en el tercer trimestre del embarazo y durante la preeclampsia.

- 4.- Con los resultados obtenidos, no podemos establecer el papel de la endotelina en la fisiopatología de la preeclampsia.

ANEXO I

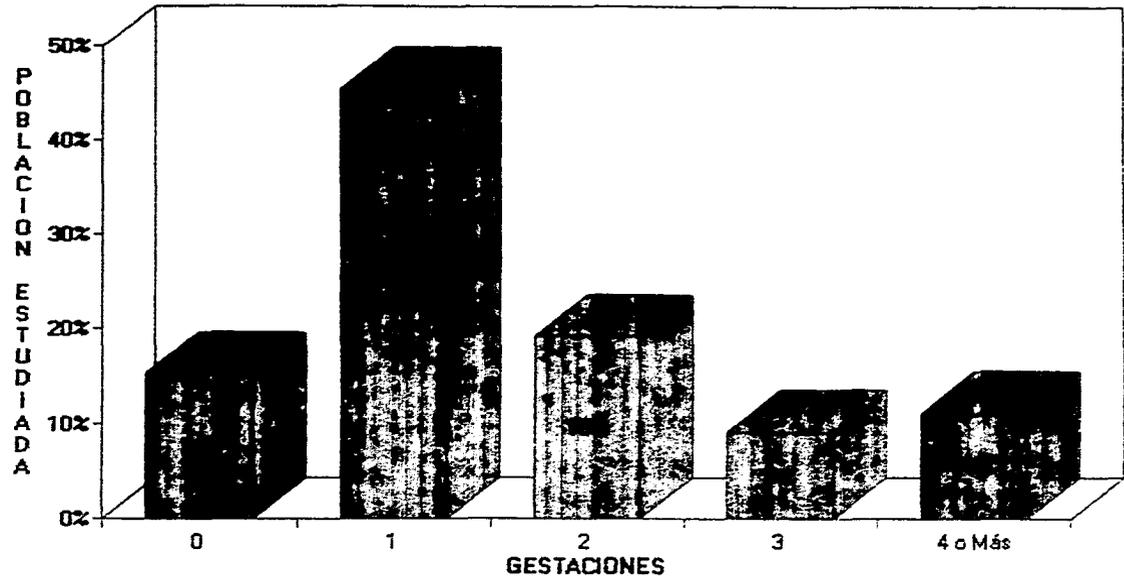


Figura 1. Antecedentes obstetricos de la población estudiada

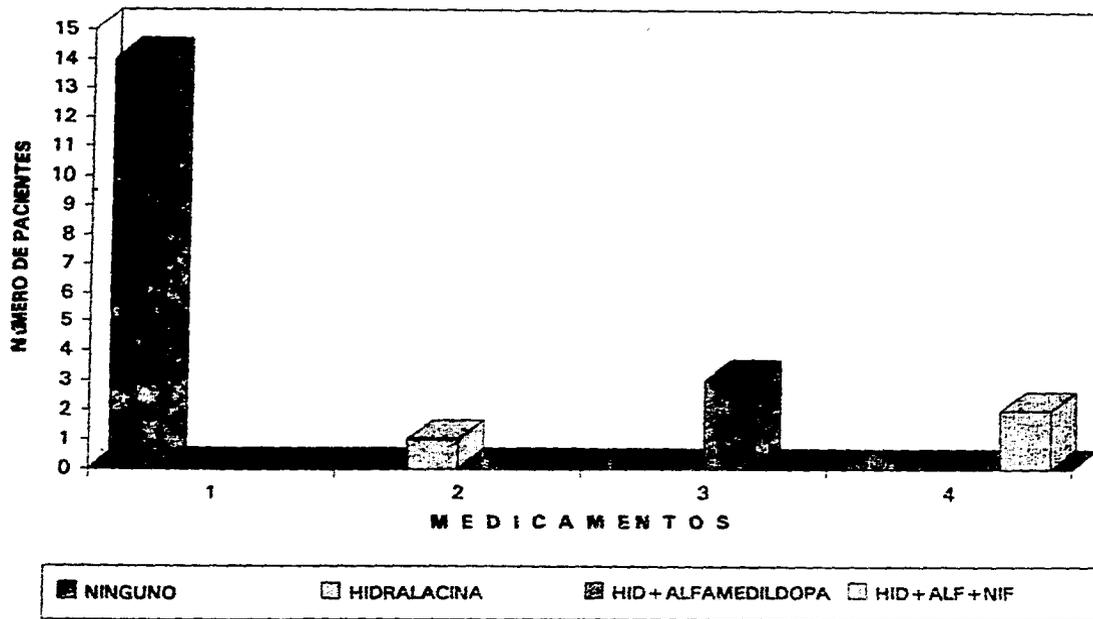


Figura 2. Medicamentos antihipertensivos empleados por pacientes preeclámpticas

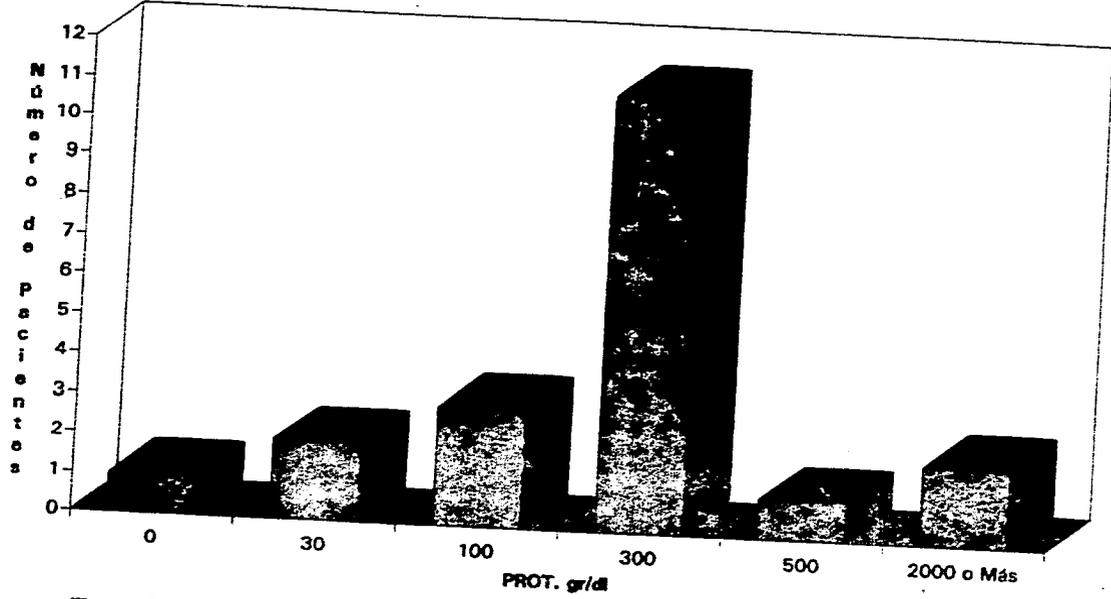


Figura 3. Determinación cualitativa de proteinuria en las pacientes preeclámpicas

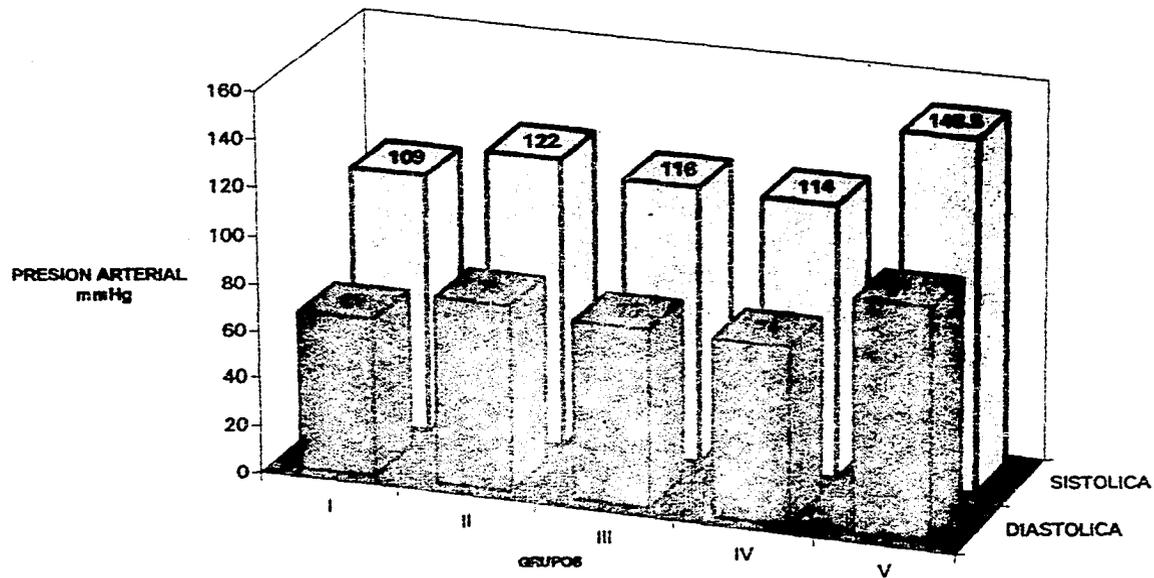


Figura 4. Presión Arterial en pacientes no embarazadas, embarazadas sanas del 1º, 2º y 3er.trimestro y Preeclámpticas

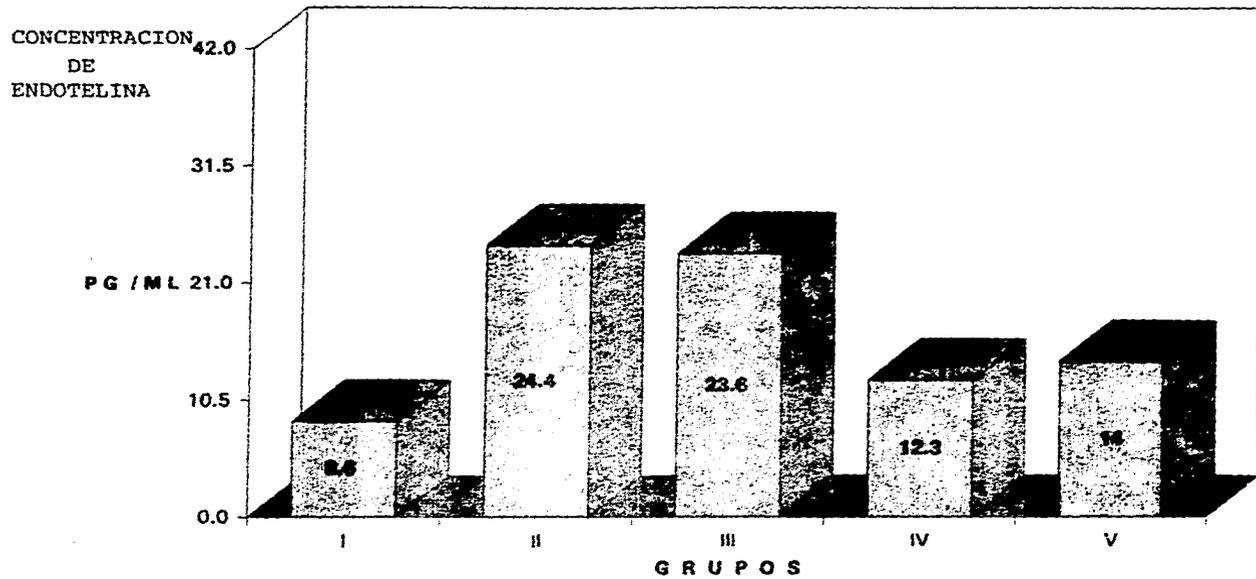


Figura 5. Determinación de endotelina sérica en pacientes no embarazadas, embarazadas del 1ero., 2do. y 3er. trimestre y paciente preclámpicas

TABLA 1. Promedios y Desviaciones Estandar mediante prueba de ANOVA del grupo de mujeres sanas No Embarazadas, Embarazadas sanas de los trimestres y Preeclámpticas.

	PROMEDIO	DESVIACION ESTANDAR
C	8.6	4.1
1er.	24.4	8.6
2do.	23.6	10.2
3er.	12.3	5.7
Preeclámpticas	13.9	6

TABLA II.

Significancia estadística entre los valores de ENDOTELINA obtenidos de los grupos estudiados mediante la prueba de rangos múltiples de Newman Keuls.

GRUPO	TRIMESTRE	p
Control	1ero.	0.001
	2do.	0.001
	3er.	0.002
	Preeclámpticas	0.002
1er. Trim.	2do.	NS
	3er.	0.008
	Preeclámpticas	0.001
2do. Trim.	3er.	0.003
	Preeclámpticas	0.003
3er. Trim.	Preeclámpticas	NS

NS No significativa

REFERENCIAS.

1. TOVAR JM y col. Endotelina: Datos preliminares sobre su concentración en embarazadas normales y con hipertensión arterial. *Ginec. Obst. Mex.* 1991;59:331-334.
2. SANDOVAL RT y col. Preeclampsia en el embarazo. Importancia de la reclasificación. *Ginec. Obst. Mex.* 1993;61:213-218.
3. MARXHALL D y col. Current concepts. Hypertensión in pregnancy. *The New England Journal of Medicine.* 1985;313(11):675-679.
4. KRAAYENBRINK y col. Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am J. Obstet. Gynecol.* 1993;169-5.
5. LE y col. Contractile effect of endothelin in human placental veins; Role of endothelium prostaglandins and thromboxane. *Am J. Obstet. Gynecol.* 1993;169:919-24.
6. BENIGNI y col. Human placenta expresses endothelin gene and corresponding protein excreted in urine in increasing amount during normal pregnancy. *Am J. Obstet. Gynecol.* 1991;164:844-8.
7. DEKKER y col. Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endothelin in severe preeclampsia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 1991;40:215-220.
8. TAYLOR y col. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1990;71(6):1675-1677.
9. SCHIFF y col. Immunoreactive circulating endothelin-I in normal and hypertensive pregnancies. *Am J. Obstet. Gynecol.* 1992;166:624-8.
10. YANAGISAWA y col. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332-(31):411-415.

11. BENIGNI y col. Evidence against a pathogenetic role for endothelin in pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1992;90:798-802.
12. MASTROGIANNIS y col. Potential role of endothelin-1 in normal and hipertensive pregnancies. *J.Obstet.Gynecol.*1991;165:1711-6.
13. BRANCH y col. Preliminary evidence for homeostatic mechanism regulating endothelin production in preeclampsia. *The Lancet* 1991;337(20):943-945
14. NOVA y col. Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. *Am J.Obstet.Gynecol.*1991;165:724-7.
- 15.-TAUFIELD y col. Hypocalcemia in preeclampsia. *N.Engl.J.Med.*1987;316:715-718
- 16.-SANCHEZ y col. Calcium excretion in preeclampsia. *Obstet.Gynecol.*1991;77:510-513
- 17.-LOCKWOOD y col. Increased plasma levels of ED1 cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. *Am J.Obstet.Gynecol.* 1990;162:358-362