

11217

105  
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

S. S. A.

DETERMINACION DE LA CONCENTRACION DE CALCIO  
EN TROFOBlastOS DE EMBARAZOS NORMALES  
Y TOXEMIA

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA  
E S P E C I A L I D A D D E  
G I N E C O L O G I A Y O B S T E T R I C I A  
P R E S E N T A :  
DR. JUAN OCAMPO ADAME



MEXICO, D. F.

1996

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.

11217

105  
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ  
S. S. A.

DETERMINACION DE LA CONCENTRACION DE CALCIO  
EN TROFOBLASTOS DE EMBARAZOS NORMALES  
Y TOXEMIA

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA  
E S P E C I A L I D A D D E  
G I N E C O L O G I A Y O B S T E T R I C I A  
P R E S E N T A :  
DR. JUAN OCAMPO ADAME



MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**HOSPITAL GENERAL " DR. MANUEL GEA GONZALEZ"  
SUBDIRECCION DE INVESTIGACION  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION CLINICA**

**Determinación de la concentración de  
Calcio en trofoblasto  
de embarazos normales y con toxemia.**

**INVESTIGADORES:**

**Principal:** Dr. Juan Ocampo Adame,  
R-3 de Gineco Obstetricia.

**Responsable:** Dr. Jorge Román Audifred Salomón,  
Medico Adscrito de Gineco Obstetricia

**Asociados:** Dr. Federico Martínez Montes,  
Depto. de Bioquímica, UNAM.  
M. en C. Aída Uribe Medina  
Depto. de Bioquímica, UNAM

A los que fueron

son y serán

*CIEN VECES al día me recuerdo a mi mismo que mi vida interior y exterior se alimentan de los esfuerzos de otros hombres, vivos y muertos, y que debo afanarme por dar en la misma medida en que he recibido.*

*NO HAY SECRETOS para el éxito. Este se alcanza preparándose, trabajando arduamente y aprendiendo del fracaso.*

*A la memoria del*  
*Dr. Gilberto Espinosa*  
*y*  
*Dr. Carlos Ricalde*

**A DIOS NUESTRO SEÑOR**

*Por estar siempre en mis  
momentos de prueba y sufrimiento  
y sostenerme para no caer.*

**A MIS PADRES**

*Por confiar siempre en mí,  
por darme la oportunidad de estudiar, y  
heredarme el espíritu de luchar.*

**A MIS HERMANOS**

*Por soportar mi forma de ser,  
mis enfados y mis tristezas.*



AL DR. ENRIQUE GARCIA IARA

*Por confiar en mi y darme  
otra oportunidad de  
continuar con mis estudios.*

AL DR. FEDERICO MARTINEZ

*El cual influyó importantemente  
en mi vida, dandome la oportunidad de crecer como ser humano y  
como Médico.  
De compartir su amistad y su enseñanza.*

A MIS MAESTROS Y COMPAÑEROS

*Que compartieron sus enseñanzas, su paciencia,  
y soportaron mi inmadurez, para  
convertir mi sueño en realidad.*

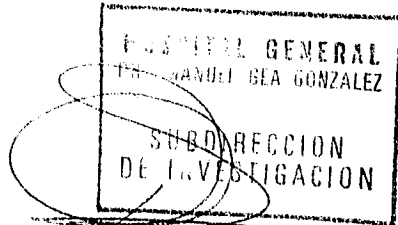
A LA FAMILIA GARCIA DE LA CADENA  
*Un agradecimiento especial por su paciencia  
y tiempo, para hacer realidad  
esta publicación.*

A LA FAMILIA MIRANDA DEL OLMO  
*Por ofrecerme su amistad y confianza.*

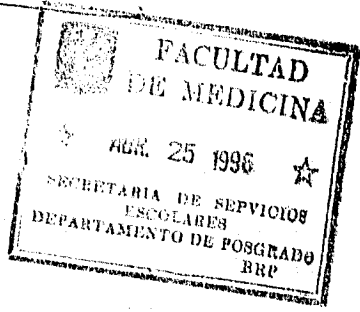
A LA FAMILIA ROSAS MATEO  
*Por permitirme ser parte de su  
familia, por crecer junto con ellos  
durante mi proceso de especialista,  
compartiendo nuestras victorias, derrotas,  
tristezas y alegrías.*

A MIS PACIENTES  
*Con todo respeto y cariño.*

**Dr. Carlos A. Rivero López**  
Director de Enseñanza e Investigación



**Dra. Dolores Saavedra Ontiveros**  
Sub directora de Investigación



**Dr. Enrique Gracia Lara**  
Profesor Titular del Curso de Especialización  
en Ginecología y Obstetricia

## INDICE

	pag.
ANTECEDENTES	2
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS	13
DISCUSION	15
CONCLUSIONES	16
GRAFICAS	17
BIBLIOGRAFIA	27

## ANTECEDENTES

Las enfermedades hipertensivas constituyen las complicaciones médicas más frecuentes durante el embarazo, con una incidencia del 5 a 10% según informes<sup>1</sup>. Estas enfermedades constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. La hipertensión es el punto clave para el diagnóstico de estos trastornos. Puede estar presente antes del embarazo o hacerse evidente por primera vez en etapas tempranas del mismo, a término, en el periodo intra-parto o en el puerperio. Suele utilizarse la denominación hipertensión durante el embarazo, para describir una amplia variedad de pacientes que pueden tener solo elevaciones mínimas de la presión arterial, o hipertensión grave con disfunción orgánica variable<sup>2</sup>.

La enfermedad hipertensiva que se presenta en el embarazo puede ser producida por cualquiera de las causas conocidas de hipertensión arterial. Sin embargo, se califica como toxemia del embarazo (pre-eclampsia-eclampsia) al síndrome de aparición exclusiva durante la gestación humana, generalmente después de la semana 20, caracterizado por hipertensión, edema y proteinuria. Esta denominación es inexacta, ya que hasta el momento no se ha identificado ninguna toxina responsable de este síndrome.

Los factores que más frecuentemente se asocian con la toxemia son: nuliparidad, antecedentes familiares, diabetes, embarazo múltiple, embarazo en edades extremas, enfermedad hipertensiva o renal previa, enfermedad trofoblástica<sup>3</sup>.

Existen otros factores que elevan el riesgo perinatal y agravan el pronóstico como el bajo nivel socioeconómico y cultural, así como la falta de control prenatal eficiente<sup>4</sup>.

## ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA

Parece evidente que la toxemia se desarrolla únicamente cuando existe actividad placentaria o cuando la desaparición de dicha actividad es reciente, como ocurre en los casos de pre-eclampsia-eclampsia posparto, sin embargo, la etiología aún se desconoce.

Lo que se sabe hasta ahora sólo tiene interés teórico, ya que las hipótesis expuestas no afectan todavía el diagnóstico, pronóstico ni el manejo terapéutico de la toxemia<sup>5</sup>.

Múltiples factores nutricionales fueron asociados con la incidencia de toxemia del embarazo, sin que hasta el momento exista ninguna prueba inequívoca sobre el efecto de la desnutrición como causa de la enfermedad. Tiene interés reciente la observación acerca de una estrecha correlación entre la alta ingestión de calcio, que puede llegar a tener significación profiláctica, este hecho aún está lejos de plantear posibilidades causales<sup>6</sup>.

La pre-eclampsia se vincula con vasoespasmo, lesiones vasculares patológicas en múltiples sistemas orgánicos (incluyendo el lecho vascular uteroplacentario), aumento de la actividad, consumo plaquetarios y activación subsecuente del sistema de coagulación en la microcirculación<sup>7</sup>.

Se han descrito alteraciones renales, como es el caso de endoteliosis capilar glomerular patognomónica de la toxemia, la cual pareciera ser constante y reversible, es evidente que ocurren alteraciones de la función renal, pero ni la función excretora renal, ni el funcionamiento del sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden aceptarse como causa de esta.

La existencia de isquemia uteroplacentaria como elemento causal no se ha demostrado, pero se asocia con la pre-eclampsia-eclampsia, aceptándose que es un efecto de la entidad y no una causa de la misma<sup>8</sup>.

La intervención de factores inmunológicos se planteó a principios de este siglo y la caracterización reciente de la placenta como un injerto alógeno con diversos antígenos paternos o "extraños" ha despertado un renovado interés en este campo. Por lo que se ha llegado a considerar las siguientes posibilidades: a) la incompatibilidad entre algunos grupos sanguíneos fetales y maternos; b) reacción inmunológica a los antígenos de histocompatibilidad aportados por la unidad fetoplacentaria; y c) la similitud notable entre varios antígenos de origen placentario con antígenos renales capaces de inducir alteraciones glomerulares.

En años recientes se han encontrado pruebas que apoyan la hipótesis de que el sistema de eicosanoides tiene participación importante en los mecanismos fisiopatológicos que participan en el desarrollo de sus diversos signos y síntomas.

En cuanto a la pre-eclampsia, PGI<sub>2</sub> y TXA<sub>2</sub> son los eicosanoides más importantes. TXA<sub>2</sub> es un potente vasoconstrictor y estimulante de la agregación plaquetaria, PGI<sub>2</sub> tiene efectos opuestos sobre la función plaquetaria y el tono vascular. Se cree que la pre-eclampsia es un estado de deficiencia relativa de PGI<sub>2</sub> y predominio de TXA<sub>2</sub><sup>9,10</sup>, además este incremento quizás sea la causa de la destrucción plaquetaria selectiva y la disminución del riego sanguíneo uteroplacentario con trombosis arterial e infarto placentario. Recientemente, se ha observado un incremento de radicales libres de oxígeno en el endotelio vascular, además, se ha observado un aumento en la peroxidación de lípidos los cuales pueden constituir el enlace entre mecanismos inmunitarios hipotéticos, lesión del trofoblasto endovascular y células endoteliales que ocurren en la pre-eclampsia.

Durante varias décadas ha estado vigente la clasificación del Comité Norteamericano de Bienestar Materno, actualmente en revisión por un comité de especialistas alemanes y por otro del Colegio Norteamericano de Obstetras y Ginecólogos<sup>11</sup>.

## CLASIFICACION

Hipertensión arterial gestacional.

Elevación de la tensión arterial media (TAM) de 106 mm Hg o más (vr.gr.) 140/90

después de la semana 20 de embarazo.

Sin proteinúria. La hipertensión desaparece después del parto antes de 40 días.

Hipertensión arterial crónica.

Primaria o esencial y secundaria. Tensión arterial arriba de 140/90 mmHg., detectadas antes de la semana 20 del embarazo o antes del inicio del mismo. Habitualmente no se acompaña de proteinúria. Puede persistir posparto y puerperio.

Hipertensión arterial crónica primaria o secundaria con pre-eclampsia sobre agregada.

Es la hipertensión que se inicia antes de la semana 20 del embarazo con desarrollo de proteinúria y edema en la segunda mitad del mismo. Esta situación se presenta en el 13% de las embarazadas con hipertensión crónica.

Pre-eclampsia

Es el desarrollo de hipertensión arterial con proteinúria con edema o sin edema, desarrollado durante el estado grávido o puerperal.

Generalmente ocurre después de la semana 20 de gestación, pero puede desarrollarse antes de este tiempo en presencia de la Enfermedad Trofoblástica.

Pre-eclampsia moderada.

Elevación de la tensión arterial por arriba de 140/90 mmHg y menos de 170/110 mmHg., lo que significa una TAM entre 105 y 125 mm Hg.

Cuando se conoce la tensión arterial previa al embarazo un incremento de 20 mmHg. para TAM o un incremento de 30 mm Hg. en la sistólica y 15 mmHg. para la diastólica.

Proteinuria de más de 500 mg. y menos de 5 gr. por litro (24 horas).

Edema especialmente si es de manos y cara. Menos importante de extremidades inferiores.

Pre-eclampsia grave.

Tensión arterial de más de 170 mmHg. en la sistólica y más de 110 mmHg. para la diastólica. TAM por arriba de 125 mmHg.

Proteinúria de por lo menos 5 gr. por litro en orina de 24 hrs. o 3 a 4 +, por el método semicuantitativo.

Oliguria de menos de 400 ml. en 24 hrs. o menos de 20 ml. por hora.

Alteraciones neurológicas, cefalea intensa, escotoma, visión borrosa, amaurosis, acúfenos o alteraciones de la conciencia e hiperreflexia generalizada.

Edema pulmonar o cianosis.

Dolor epigástrico en barra (signo de Chaussier)

Síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, disminución de plaquetas).

Eclampsia.

Es la ocurrencia de una o más crisis convulsivas y/o estado de coma no atribuibles a condiciones cerebrales como epilepsia o hemorragia cerebral en pacientes con pre-eclampsia

## MARCO DE REFERENCIA

Una de las observaciones más interesantes en pacientes con pre-eclampsia es la disminución de la excreción urinaria de  $\text{Ca}^{2+}$ , encontrándose una excreción total o fraccionaria significativamente menor de  $\text{Ca}^{2+}$  en orina de 24 hrs<sup>12</sup>. Se valoró la razón  $\text{Ca}^{2+}$ / creatinina para la predicción de pre-eclampsia y se comparó con los resultados de pruebas de microalbuminuria. En el estudio de muestras matutinas iniciales en 88 mujeres sin signos de proteinuria y con presión arterial normal, entre las 24 y 34 semanas de gestación se obtuvieron cifras de 0.04 o menores para la relación  $\text{Ca}^{2+}$ /creatinina y comparándolas con las de 11 mcg/ml de albúmina o mayores, la razón  $\text{Ca}^{2+}$ /creatinina fue mejor que la cuantificación de micro albuminuria. Su sensibilidad fue de 70%, con especificidad de 95% y valor predictivo positivo y negativo de 64 y 96% respectivamente.

Se realizó la cuantificación prospectiva de la excreción urinaria de  $\text{Ca}^{2+}$  en 103 embarazadas nulíparas consecutivas y se obtuvieron muestras seriadas de 24 hrs. entre 10-24 semanas, 25-32 semanas y 32 semanas al término de la gestación<sup>13</sup>. En la primera muestra, las pacientes que presentaron pre-eclampsia excretaron cifras menores de  $\text{Ca}^{2+}$  urinario en comparación con las normotensas. Utilizando una cifra límite de 195 mg/24 hrs., se encontró un riesgo relativo de 9.4 para las mujeres con hipocalciuria. Este estudio confirmó el valor de una menor excreción de  $\text{Ca}^{2+}$  como predictor de pre-eclampsia antes del inicio de los síntomas clínicos.

En vista de lo anterior y de la importancia del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular como mediador de la función intracelular y las similitudes entre músculo liso vascular y plaquetas con respecto a agentes vasoactivos, la fisiología del  $\text{Ca}^{2+}$  plaquetario en sujetos con hipertensión fue



motivo de gran interés<sup>14</sup>. Varios investigadores demostraron un aumento en la concentración de  $Ca^{2+}$  intracelular en la hipertensión esencial<sup>15</sup>, lo cual llevó al estudio de  $Ca^{2+}$  plaquetario en la pre-eclampsia.

En un estudio cruzado de nulíparas se encontró una concentración elevada de  $Ca^{2+}$  intracelular basal plaquetario (sin estimulación) en el tercer trimestre, detectándose un incremento adicional en un pequeño grupo de nulíparas pre-eclámpicas en comparación con el grupo-control de normotensas<sup>16</sup>.

Recientemente, la endotelina atrajo la atención como mediador potencial de la fisiología y fisiopatología vascular. Originalmente se identificó a la endotelina 1 como un péptido de 21 aminoácidos y se mostró que es un potente vasoconstrictor. Se han encontrado concentraciones elevadas de endotelina durante el infarto al miocardio y en la hipertensión esencial. Estudios en ratas preñadas demostraron que la endotelina causa contracciones rítmicas del útero<sup>17</sup>. En células musculares lisas de útero humano en cultivo, la endotelina es responsable del aumento de la concentración de  $Ca^{++}$  intracelular y fosforilación de la cadena ligera de miosina de 20 Kd, ambos índices de contractilidad<sup>18</sup>.

Las cifras de endotelina plasmática no cambian durante el embarazo normotenso<sup>19</sup>, pero se detectó aumento de la concentración de endotelina 1 en la pre-eclampsia<sup>20</sup>. En embarazos de pacientes normotensas, las cifras estaban disminuidas.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es diferente la concentración de  $Ca^{2+}$  en células del trofoblasto en embarazos con pre-eclampsia y normales?

¿El  $Ca^{2+}$  intracelular juega un papel importante en el desarrollo de la pre-eclampsia-eclampsia?

## JUSTIFICACION

La hipertensión durante el embarazo parece ser en casi todos los países la principal causa aislada de muerte materna. La Organización Mundial de la Salud ha propuesto que esta enfermedad es la primera causa de morbilidad y mortalidad perinatal.

La pre-eclampsia es muy común, en mujeres embarazadas con una incidencia del 5 al 7%.

Generalmente, ocurren cambios fisiológicos impresionantes en la madre, principalmente en el aparato cardiovascular, probablemente por la interacción del aloinjerto fetal (paterno) y el tejido materno.

Se cree que la aparición de una tolerancia inmunológica mutua en el primer trimestre causa importantes cambios morfológicos y bioquímicos en la circulación sistémica y utero-placentaria.

Diversas anomalías en el metabolismo del  $\text{Ca}^{2+}$  han sido descritas en pacientes con pre-eclampsia, estos cambios incluyen hipocalciuria, disminución de 1,25 dihidroxivitamina D, aumento de la hormona paratiroidea, disminución urinaria de AMPc, incremento en los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y reducción del nivel de  $\text{Ca}^{2+}$  ionizado.

La propuesta de este estudio es determinar en células de trofoblasto en cultivo si existen anomalías en las concentraciones de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular en pacientes con pre-eclampsia y normotensas.

Esto nos permitira determinar que cambios se presentan en el metabolismo del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y su efecto sobre algunas funciones celulares en el trofoblasto, permitiendo un mejor manejo clínico y la posibilidad de implementar técnicas de detección y tratamiento oportunas.

## OBJETIVOS

### Inmediatos

- a) Conocer la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular del trofoblasto en embarazos normales y con pre-eclampsia-eclampsia.
- b) Evaluar la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en mitocondria.

### Mediatos

- c) Determinar el efecto de  $\text{Ca}^{2+}$  sobre algunas funciones del trofoblasto.
- d) Determinar el o los mecanismos de retención intracelular del  $\text{Ca}^{2+}$ .

## HIPOTESIS

La endotelina es un péptido de 21 aminoácidos, el cual es un potente vasoconstrictor, donde se ha encontrado un aumento en la concentración en pacientes con pre-eclampsia y se ha observado una disminución en las pacientes con embarazos normales. Se ha observado que la endotelina es responsable del aumento de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y fosforilación de la cadena ligera de miosina.

La hipótesis de este estudio es determinar que si en la paciente con pre-eclampsia hay un aumento de endotelina y este a su vez provoca el aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, entonces tendremos que en la paciente con pre-eclampsia habrá una alteración en la

concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, lo cual nos permitirá determinar que cambios se presentan en su metabolismo y su efecto sobre algunas funciones celulares permitiendo un mejor manejo clínico y la posibilidad de implementar técnicas de detección y tratamiento oportunas.

## DISEÑO

Se trató de un estudio observacional comparativo, ciego, prospectivo y transversal.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron pacientes embarazadas que fueron atendidas en el servicio de Obstetricia del Hospital General 'Dr. Manuel Gea González', durante el período de Agosto a Diciembre de 1995. En este estudio se manejaron dos grupos.

Pacientes con embarazos normoevolutivos (grupo-control), los cuales se eligieron de forma secuencial y en donde la interrupción del embarazo fue por cesárea.

Pacientes que ingresaron al servicio de urgencias con el diagnóstico de toxemia, de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.

La concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular se determinará en un espectrofotómetro de fluorescencia.

El cálculo del tamaño de la muestra se determinará con la media y la desviación estándar de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  sérico y mitocondrial, y la diferencia mínima que se espera encontrar para declarar que son diferentes.

Sin embargo, hay que considerar el costo del estudio (cultivo de células de trofoblasto) por paciente.

## Aislamiento de Trofoblastos

Se obtuvieron de placentas humanas durante la operación cesárea de pacientes con diagnóstico de toxemia.

1. Se tomaron muestras de vellosidades coriónicas (cara materna)

2. Se lavaron bien los cortes con solución salina.
3. Se obtuvo un peso aproximado de tejido de 30 a 40 gr.
4. Se colocó el tejido en solución de Hanks libre de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Mg}^{++}$  balanceada con una solución que contiene tripsina y de DNAsa, a  $37^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos cada uno.
5. Posteriormente se centrifugó a 3,000 rpm. durante 10 min. a temperatura ambiente.
6. Al obtener el tejido se procedió a pasarlo en un gradiente de Percoll (70 -5%).
7. Se obtuvieron células del trofoblasto correspondientes a la banda con densidad de 1.048 y 1.062 gr/ml.

8. Se sembraron  $2 \times 10^6$  células en cada pozo con medio Dubelcco's MEM (Medio Mínimo Modificado Eagle) el cual contiene: Glutamina, D-glucosa, Piruvato de Sodio, Bicarbonato de Sodio, HEPES, 10% de suero fetal inactivado (ternera), penicilina y estreptomycin ( se disuelve 1 gr. en 2 ml., se toman 20ul + 980ul de medio, y se agrega 1 ml. por cada 100 ml. de MEM).

9. Se incubaron las células a  $37^{\circ}\text{C}$ , 95% aire y 5% de  $\text{CO}_2$ .

## MEDICIONES

El  $\text{Ca}^{++}$  intracelular se determinará utilizando reactivos fluorescentes.

Se recolectará orina de 24 hrs. para determinar la excreción de  $\text{Ca}^{++}$ , creatinina y proteínas totales.

Se tomó sangre venosa para determinar la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  sérico.

Se tomó sangre de cordón umbilical para determinar la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  en el mismo.

## CRITERIOS DE SELECCION

Inclusión:

- a) Pacientes con diagnóstico de toxemia de acuerdo al Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.

#### Hipertensión arterial gestacional.

Elevación de la tensión arterial media (TAM) de 106 mm Hg o más (vr.gr.) 140/90 después de la semana 20 de embarazo.  
Sin proteinúria. La hipertensión desaparece después del parto antes de 40 días.

#### Hipertensión arterial crónica.

Primaria o esencial y secundaria. Tensión arterial arriba de 140/90 mmHg., detectadas antes de la semana 20 del embarazo o antes del inicio del mismo. Habitualmente no se acompaña de proteinúria. Puede persistir posparto y puerperio.

Hipertensión arterial crónica primaria o secundaria con pre-eclampsia sobre agregada.

Es la hipertensión que se inicia antes de la semana 20 del embarazo con desarrollo de proteinúria y edema en la segunda mitad del mismo. Esta situación se presenta en el 13% de las embarazadas con hipertensión crónica.

#### Pre-eclampsia

Es el desarrollo de hipertensión arterial con proteinúria con edema o sin edema, desarrollado durante el estado grávido o puerperal.

Generalmente ocurre después de la semana 20 de gestación, pero puede desarrollarse antes de este tiempo en presencia de la Enfermedad Trofoblástica.

#### Pre-eclampsia moderada.

Elevación de la tensión arterial por arriba de 140/90 mmHg y menos de 170/110 mmHg., lo que significa una TAM entre 105 y 125 mm Hg.

Cuando se conoce la tensión arterial previa al embarazo un incremento de 20 mmHg. para TAM o un incremento de 30 mm Hg. en la sistólica y 15 mmHg. para la diastólica.

Proteinúria de más de 500 mg. y menos de 5 gr. por litro (24 horas).  
Edema especialmente si es de manos y cara. Menos importante de extremidades inferiores.

#### Pre-eclampsia grave.

Tensión arterial de más de 170 mmHg. en la sistólica y más de 110 mmHg. para la diastólica. TAM por arriba de 125 mmHg.

Proteinúria de por lo menos 5 gr. por litro en orina de 24 hrs. o 3 a 4 +, por el método

semicuantitativo.

Oliguria de menos de 400 ml. en 24 hrs. o menos de 20 ml. por hora.

Alteraciones neurológicas, cefalea intensa, escotoma, visión borrosa, amaurosis, acúfenos o alteraciones de la conciencia e hiperreflexia generalizada.

Edema pulmonar o cianosis.

Dolor epigástrico en barra (signo de Chaussier)

Síndrome de HELLP (hemolisis, elevación de enzimas hepáticas, disminución de plaquetas).

Eclampsia.

Es la ocurrencia de una o más crisis convulsivas y/o estado de coma no atribuibles a condiciones cerebrales como epilepsia o hemorragia cerebral en pacientes con pre-eclampsia.

Cesárea realizada en la Unidad de Toco-cirugía del Hospital "Dr. Manuel Gea González".

b) Cualquier edad.

c) Cualquier paridad.

Exclusión:

a) Pacientes que cursen con alteraciones del metabolismo de carbohidratos. (Diabetes gestacional, Diabetes mellitus).

b) Enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial crónica).

c) Enfermedad renal.

d) Pacientes que estén bajo tratamiento de suplemento de calcio.

e) Pacientes que estén en trabajo de parto.

f) Pacientes con alteraciones en el metabolismo del calcio (Hipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo, alteraciones de absorción intestinal, etc.)

**Eliminación**

- a) Falta de obtención de muestras de calcio sérico y urinario.
- b) Alteraciones morfológicas de la placenta.

**Variables:****DEPENDIENTES**

- a) Tiempo de evolución
- b) Gravedad de la patología
- c) Sx HELLP

**INDEPENDIENTES**

- a) Edad
- b) Paridad
- c) Estado Socioeconómico

## RESULTADOS

Se utilizaron pruebas estadísticas tanto paramétricas como no paramétricas (T Student) para validación de los resultados.

Se presentan las características de las 27 pacientes del estudio con toxemia: Edad materna, edad gestacional, paridad, clasificación de toxemia en tres grupos, datos del producto (peso, APGAR), examen de laboratorio y cuantificación de calcio urinario, sérico y placentario (cordón umbilical), TABLA No. 1.

Se presentan las características de 27 pacientes con embarazos normoevolutivos. TABLA No.2.

El 51.8% de las pacientes con toxemia son menores de 20 años, asimismo observamos que el 51.8% de las pacientes son embarazos de término, el 40.7% embarazos pretérmino y el 7.4% son embarazos inmaduros.

El 77% de las pacientes presentaron pre-eclampsia severa, 14.8% pre-eclampsia moderada y el 7.4% eclampsia.

El 74% de las pacientes que presentaban toxemia fueron primigestas, además observamos que el 33% de las pacientes presentaron productos con bajo peso al nacer.



En cuanto al presente estudio de cuantificación de calcio en la paciente toxémica comparado con pacientes normotensas, observamos los siguientes resultados:

#### CALCIO SERICO

Grupo	Núm.	Med.	Des. Std.	Sem.
Normotensas	27	8.87	1.51	0.29
Toxemicas	27	8.77	0.88	0.17

95% de intervalo de confianza - 0.48 a 0.82

t= 0.572      p= 0.570

No hay diferencia estadísticamente significativa.

#### CALCIO PLACENTARIO

Grupo	Núm.	Med.	Des. Std.	Sem.
Normotensas	27	9.96	0.71	0.14
Toxemicas	27	9.94	0.70	0.14

95% de intervalo de confianza - 0.36 a 0.41

t= 0.116      p= 0.908

No hay diferencia estadísticamente significativa.

#### CALCIO URINARIO

Grupo	Núm.	Med.	Des. Std.	Sem.
Normotensas	27	15.52	2.39	0.46
Toxemicas	27	11.37	2.90	0.56

95% de intervalo de confianza 2.70 a 5.60

t= 5.737      p= 0.001

Si hay diferencia estadísticamente significativa.

## DISCUSION

En los resultados obtenidos anteriormente observamos que concuerdan con la bibliografía, es decir la mayoría de los pacientes que presentaron toxemia fueron pacientes menores de 20 año y primigestas.

Además encontramos que existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los valores de Calcio Urinario entre las pacientes Normotensas y con Toxemia la cual es semejante a los estudios realizados por Luis Sánchez-Ramos, y no se observaron cambios significativos e nivel de Calcio Serico y de cordón umbilical.

En el presente momento aún no tenemos resultados de la concentración de calcio a nivel intracelular, ya que no contamos con suficientes muestras para comparar este parámetro, ya que nos hemos encontrado con diversos factores como son el horario para realizar la recolección de la muestra, así como la cooperación y tiempo de las autoridades del hospital que nos permitan realizar estos estudios en el laboratorio de la UNAM. Por lo que planearemos con más detalle la consecución del presente estudio para poder determinar si el calcio es un factor importante en el desarrollo de esta patología.

## CONCLUSIONES

En el presente estudio encontramos que existe una diferencia significativa en la concentración de calcio urinario entre las pacientes Normotensas y con Toxemia, aunque la fisiopatología de la hipocalciuria en pacientes con enfermedad hipertensiva o con pre-eclampsia aún no está bien definida, se sugiere que hay una reabsorción de calcio a nivel del túbulo distal.

Probablemente este estudio pueda servir como un recurso para detectar las pacientes con toxemia, asimismo se observó que no hay diferencias significativas en cuanto a valores séricos y a nivel del cordón umbilical, lo nos sugiere que la dieta con suplemento de calcio no es un factor protector para el desarrollo de este padecimiento, para apoyar esta hipótesis es importante determinar la concentración de calcio a nivel intracelular por lo que es necesario continuar con este estudio hasta lograr determinar objetivamente si el calcio tiene un papel importante en el desarrollo de la pre-eclampsia.

**TOXEMIA**

REC	A	PRUEBAS DE FUNCION. HEPATICO					GASOMETRIA					CALCIO			
		TPT	TGO	TGP	DHL	FALC	PROT	PH	pO2	pCO2	HCO3	BE	SERICO	URIN	PLAC
37	29	121	99	375	112	4.08	7.49	55	22.6	17.4	-3.7	7.80	11	10.4	
37	26	26	89	198	205	5.60	7.40	77	27.6	18.2	-4	8.70	12	9.6	
37	21	46	17	295	109	5.30	7.40	72	26.5	11.7	-11	9.50	10	10.8	
37	25	22	26	208	161	5.10	7.36	73	21	16.4	-6.1	8.00	19	9.2	
37	30	30	11	231	150	5.00	7.40	37	26	19	-9.2	8.60	10	10.6	
37	31	53	28	238	140	5.20	7.37	72	27.8	16.7	-4.5	9.50	12	10.4	
37	28	46	41	441	242	5.60	3.33	88	21.8	13	-9.3	8.20	12	10.5	
37	27	22	29	354	144	5.40	7.49	101	21.5	15.7	-5.5	8.90	14	8.7	
37	41	32	13	315	126	5.00	7.45	82	23	21	-14.6	8.30	8	9.8	
34	27	35	19	199	148	4.70	7.49	79	26	13	-14.4	7.40	16	10.8	
34	25	170	18	291	375	5.30	7.34	50	36	13.3	-5.4	8.20	10	9.1	
34	30	26	182	335	221	4.90	7.37	78	17.7	14.5	-7.9	8.30	11	10.5	
34	26	29	17	245	271	5.60	7.42	81	22.4	14.3	-9	8.10	10	10	
34	32	84	18	218	92	5.80	7.49	70	23	13.8	-6.9	8.80	12	10.5	
34	25	31	66	182	98	3.80	7.43	41	23	15.1	-6.1	8.80	18	8.7	
34	27	83	35	311	97	4.60	7.49	55	26.5	18.2	-9.2	8.50	10	10.9	
34	30	23	75	430	100	4.60	7.41	77	21	11.7	-9.3	15.00	11	9.3	
34	33	24	100	289	185	4.40	7.37	72	27.8	16.4	-5.5	8.90	9	10.3	
33	23	57	17	324	145	4.30	7.49	73	21.8	14	-5.4	7.60	12	9.3	
27	30	22	38	432	179	3.80	7.36	37	23	15.7	-6.9	7.00	12	9.2	
34	29	25	40	277	180	5.60	7.45	72	26	16.7	-6.1	7.70	7	10.6	
34	28	45	17	198	109	5.30	7.51	88	29	21	-9.2	7.80	9	9.8	
34	29	30	25	298	181	5.10	7.13	101	39	13	-5.5	8.10	13	10.2	
34	25	45	11	205	140	5.20	7.51	82	23	14.5	-7.9	10.30	12	10.9	
34	21	53	28	238	242	5.60	7.40	79	23	14.3	-5.4	10.40	7	9.5	
34	25	22	13	441	194	5.40	7.36	50	25	15.1	-5.9	10.50	12	8.9	
34	29	32	19	315	218	5.30	7.42	78	27.3	13.8	-4.5	8.30	8	9.8	
	762	1237	1066	7852	4557	142.1	195.19	1920	558	420	-199	236.90	307	268.4	
	27.85	45.81	40.22	291.19	169.15	5.26	7.27	71.11	24.37	15.54	-7.39	8.77	11.37	9.94	

**DETERMINACION DE LA CONCENTRACION DE CALCIO EN EMBARAZOS CON TOXEMIA**

REGISTRO	EDAD	Dx INGRESO					PRECLAMPSIA			PRODUCTO			BIOMETRIMETRIA				PRUEBAS DE FUNCION. HEPATICO					GASOMETRIA				CALCIO			
		EDAD GEST	GESTAS	PARA	CESAREAS	ABORTOS	MODERADA	SEVERA	ECLAMPSIA	SEXO	PESO	APGAR	HB	PLAQ	TP	TPT	TGO	TGP	DHL	FALC	PROT	pH	pO2	pCO2	HCO3	BE	SERICO	URIN	PLAC
346041	16	23	1	0	0	0		X		F	0.726	0.0	13.1	153	14	29	121	98	375	112	4.08	7.49	55	22.6	17.4	-3.7	7.80	11	10.4
345059	26	30	2	1	0	0		X		F	0.96	0.0	12.3	193	14	26	26	89	198	206	5.50	7.40	77	27.6	18.2	-4	8.70	12	9.6
345150	18	39	1	0	0	0		X		M	3.6	8.9	14.8	168	14	21	46	17	296	109	5.30	7.40	72	26.6	11.7	-11	9.50	10	10.8
345224	28	34	5	3	1	0		X		M	2.33	8.7	12.1	288	17	25	22	26	206	161	6.10	7.38	73	21	16.4	-6.1	8.00	19	9.2
345497	29	40	1	0	0	0		X		F	2.15	8.9	12.6	219	14	30	30	11	231	160	6.00	7.40	37	25	19	-9.2	8.60	10	10.6
345519	19	36	1	0	0	0		X		F	3.16	8.9	14.6	208	14	31	53	28	238	140	5.20	7.37	72	27.8	16.7	-4.5	9.50	12	10.4
345746	19	38	1	0	0	0		X		M	3	8.9	16.1	145	14	28	46	41	441	242	5.60	3.33	88	21.8	13	-9.3	8.20	12	10.5
332921	32	38	1	0	0	0		X		M	3	8.9	9.9	177	14	27	22	29	354	144	6.40	7.49	101	21.5	16.7	-5.5	8.80	14	8.7
346053	33	33	1	0	0	0		X		F	3	8.9	13.8	144	14	41	32	13	315	128	6.00	7.45	82	23	21	-14.6	8.30	8	9.8
346070	16	30	2	1	0	0		X		F	0.875	8.9	14.6	236	14	27	36	19	199	148	4.70	7.49	79	26	13	-14.4	7.40	16	10.2
346219	18	39	1	0	0	0		X		F	3.56	9.10	9.2	203	14	26	170	16	291	376	5.30	7.34	50	39	13.3	-5.4	8.20	10	9.1
346306	18	39	1	0	0	0	X			F	3.16	8.9	15.3	229	14	30	26	182	335	221	4.90	7.37	78	17.7	14.6	-7.9	8.30	11	10.5
346549	19	40	1	0	0	0	X			M	3.2	8.9	12.3	178	14	26	29	17	246	271	6.60	7.42	81	22.4	14.3	-9	8.10	10	10
346452	24	26	1	0	0	0		X		M	0.52	0.0	12.5	197	14	32	84	16	218	92	5.80	7.49	70	23	13.8	-5.9	8.80	12	10.5
346493	18	40	1	0	0	0			X	M	2.4	2.5	12.3	153	16	25	31	66	182	98	3.80	7.43	41	23	15.1	-6.1	8.60	18	8.7
346549	17	30	1	0	0	0		X		M	2.9	8.9	14.8	190	14	27	83	35	311	97	4.60	7.49	55	26.6	18.2	-9.2	8.50	10	10.9
346569	20	30	1	0	0	0		X		M	1.45	8.9	12.1	168	14	30	23	76	430	100	4.60	7.41	77	21	11.7	-9.3	15.00	11	9.3
346741	24	40	1	0	0	0		X		F	3.6	8.9	12.6	298	17	33	24	100	269	195	4.40	7.37	72	27.8	16.4	-5.5	8.90	9	10.3
337522	36	34	4	1	0	2	X			M	1.8	8.9	14.6	219	14	23	57	17	324	145	4.30	7.49	73	21.8	14	-5.4	7.60	12	9.3
270589	27	38	3	0	0	2		X		M	1.8	7.8	15.1	208	14	30	22	38	432	179	3.80	7.38	37	23	16.7	-6.9	7.00	12	9.2
347076	27	37	4	1	2	0		X		F	2.66	8.9	12.3	145	14	29	26	40	277	190	6.50	7.45	72	26	16.7	-6.1	7.70	7	10.6
347386	26	36	1	0	0	0		X		M	1.925	8.9	12.5	236	14	29	46	17	198	109	5.30	7.51	88	29	21	-9.2	7.80	9	9.8
337632	16	37	2	0	1	0			X	M	3.06	7.8	13.1	203	14	29	30	26	296	161	5.10	7.13	101	39	13	-5.5	8.10	13	10.2
347520	36	30	1	0	0	0		X		M	1	8.9	12.3	229	14	25	46	11	205	140	5.20	7.51	82	23	14.5	-7.9	10.30	12	10.9
347537	24	31	1	0	0	0		X		M	1.4	8.9	12.1	178	16	21	53	28	238	242	5.50	7.40	79	23	14.3	-5.4	10.40	7	9.6
347589	19	39	1	0	0	0	X			F	2.6	8.9	10.5	236	14	25	22	13	441	194	6.40	7.38	50	25	15.1	-6.9	10.50	12	8.9
346748	19	36	1	0	0	0		X		M	3	8.9	12.1	141	14	29	32	19	315	218	5.30	7.42	78	27.3	13.8	-4.5	8.30	8	9.8

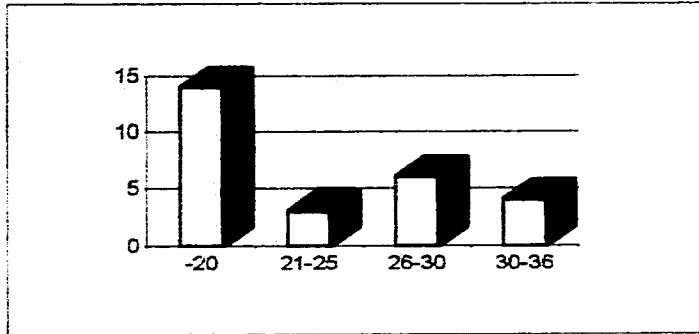
336.3 625.2 388 752 1237 1086 786.2 456.7 142.1 196.19 1920 658 420 .199 236.90 307 268.4  
12.46 194.52 14.37 27.85 45.81 40.22 291.19 169.15 5.26 7.27 71.11 24.37 15.54 -7.39 8.77 11.37 9.94

DETERMINACION DE LA CONCENTRACION DE CALCIO EN EMBARAZOS NORMALES

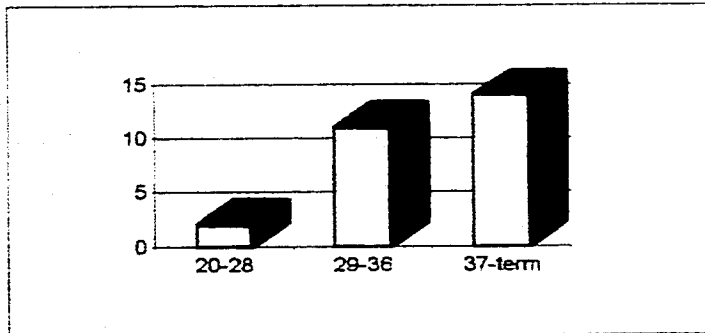
REGISTRO	EDAD	Dx INGRESO				PRODUCTO				HB			CALCIO		
		EDAD	GESTAS	PARA	CESAREAS	ABORTOS	SEXO	PESO	APGAR	SERICO	URIN	PLAC			
346720	26	40	2	0	1	0	F	3.725	8.9	13.1	7.80	16	10.4		
345330	17	40	1	0	0	0	F	3.2	8.9	12.3	8.70	12	9.8		
345015	22	33	1	0	0	0	M	3.6	8.9	14.8	9.50	15	10.9		
142943	28	37	2	0	1	0	M	2.95	8.7	12.1	8.00	19	9.1		
345022	20	39	1	0	0	0	F	3.15	8.9	12.6	8.80	18	10.5		
345065	19	40	1	0	0	0	F	3.15	8.9	14.6	9.50	13	10.4		
345058	39	39	3	1	1	0	M	3	8.9	15.1	9.20	12	10.5		
345154	18	38	6	4	1	0	M	3	8.9	9.9	8.80	14	8.7		
305180	38	31	2	0	1	0	F	3	8.9	13.8	8.70	16	9.8		
345214	31	38	1	0	0	0	F	3.15	8.9	14.6	7.40	19	10.9		
345552	24	40	1	0	0	0	F	3.55	9.10	9.2	8.30	15	9.1		
345776	21	39	1	0	0	0	F	3.15	8.9	15.3	8.60	16	10.5		
345733	30	40	1	0	0	0	M	3.2	8.9	12.3	8.10	14	10.4		
345720	30	40	1	0	0	0	M	3.52	8.9	12.5	8.80	12	10.5		
345764	23	40	1	0	0	0	M	3.4	8.9	12.3	8.60	18	8.7		
345493	26	36	1	0	0	0	M	2.9	8.9	14.8	8.50	17	10.9		
346549	18	38	1	0	0	0	M	3.145	8.9	12.1	15.00	18	9.3		
346589	24	40	1	0	0	0	F	3.6	8.9	12.6	8.90	16	10.3		
346741	35	34	4	1	0	0	M	2.9	8.9	14.6	7.60	15	9.3		
347366	27	38	3	0	0	2	M	3.8	7.8	15.1	7.00	18	9.2		
347271	27	37	4	1	2	0	F	2.55	8.9	12.3	7.70	19	10.4		
347317	26	38	1	0	0	0	M	3.5	9.9	12.5	7.90	14	9.8		
345028	15	37	2	0	1	0	M	3.05	7.8	13.1	6.10	13	10.2		
345217	36	37	1	0	0	0	M	3.2	8.9	12.3	10.50	12	10.9		
345766	24	39	1	0	0	0	M	3	8.9	12.1	10.40	15	9.8		
345028	19	39	1	0	0	0	F	2.5	6.8	10.5	10.50	19	8.9		
345660	19	38	1	0	0	0	M	3	8.9	12.1	8.70	14	9.8		
										336.3	239.60	419	269		
										12.46	8.87	15.52	9.96		

1980  
 1981  
 1982  
 1983  
 1984  
 1985  
 1986  
 1987  
 1988  
 1989  
 1990  
 1991  
 1992  
 1993  
 1994  
 1995  
 1996  
 1997  
 1998  
 1999  
 2000  
 2001  
 2002  
 2003  
 2004  
 2005  
 2006  
 2007  
 2008  
 2009  
 2010  
 2011  
 2012  
 2013  
 2014  
 2015  
 2016  
 2017  
 2018  
 2019  
 2020

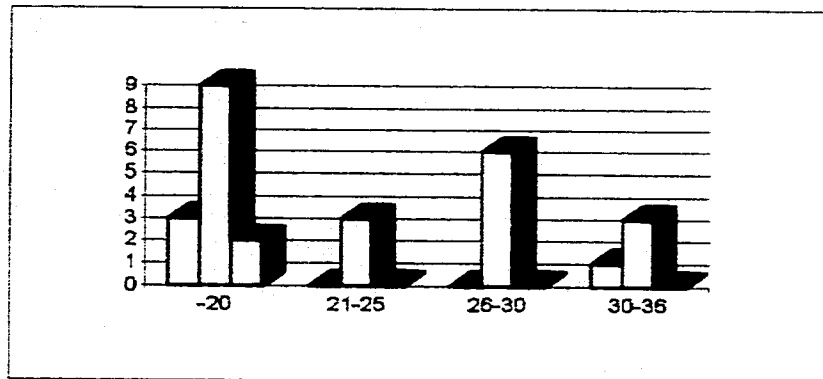
EDAD	Número
-20	14
21-25	3
26-30	6
30-36	4



EDAD GEST	Número
20-28	2
29-36	11
37-term	14

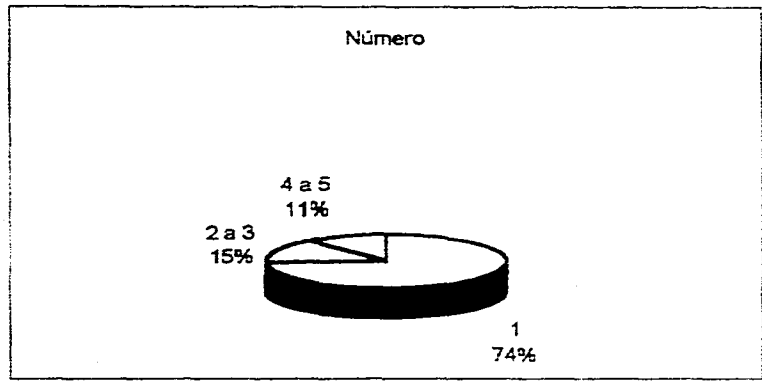


EDAD	PRECLAMPSIA		
	MODERADA	SEVERA	ECLAMPSIA
-20	3	9	2
21-25	0	3	0
26-30	0	6	0
30-36	1	3	0

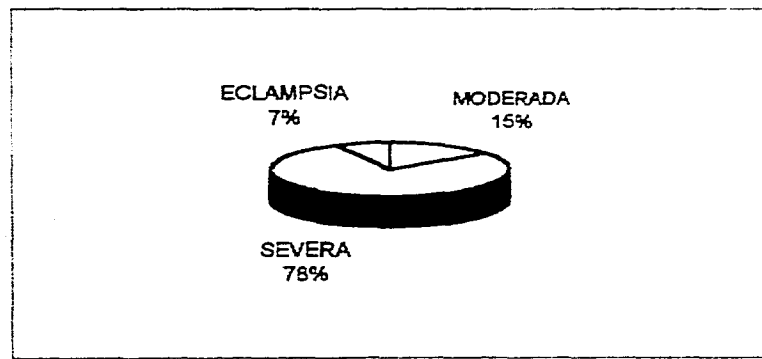




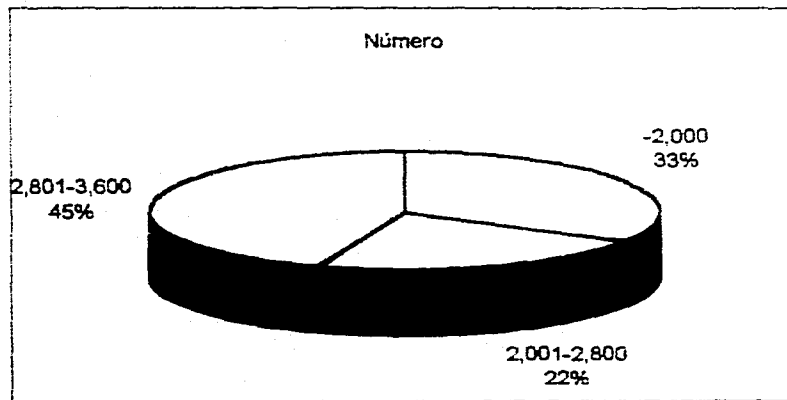
GESTAS	Número
1	20
2 a 3	4
4 a 5	3



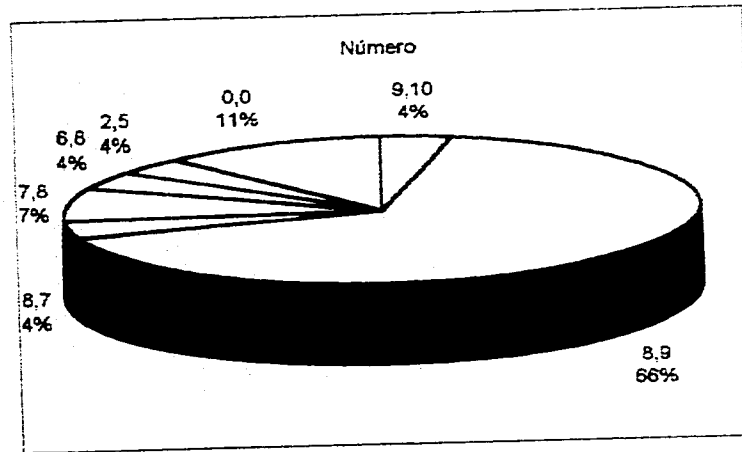
PRECLAMPسيا		
MODERADA	SEVERA	ECLAMPسيا
4	21	2



PESO	Número
-2,000	9
2,001-2,800	6
2,801-3,600	12



APGAR	Número
9,10	1
8,9	18
8,7	1
7,8	2
6,8	1
2,5	1
0,0	3



## BIBLIOGRAFIA

1. Sibai B.M. (1990) Preclampsia-eclampsia. *Curr Prob Obstet Gynecol Fertil* XIII. 1-45.
2. Sibai B.M. (1988) Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 159, 1-5.
3. Pritchard, J.A. et al. (1992) *Williams Obstetricia*. Ed. Salvat 3a edición
4. Schwarcz, Duverges, Diaz. (1992) *Obstetricia*. Ed. El Ateneo. 4a edición.
5. Dexeus, S. (1987) *Tratado de Obstetricia. Patología Obstetrica Tomo II*. Ed. Salvat.
6. Belizán, M.J. (1980) The relationship between calcium intake and edema, proteinuria and hipertension-gestosis and hipolthesis. *Am. J. Clin. Nutr.* 33, 2202-2210.
7. Gerda, G. and Zeeman, MD. et al. (1990) *Hipertensión durante el Embarazo. Clinicas de Ginecología y Obstetricia. Temas actuales*.
8. Robertson W.B. Khong T.Y. (1987) *Patology of the Uteroplacental bed*, in Sharp F. Symonds E.M. eds. *Hipertension in Pregnancy*, Ithaca, N.Y.: Perinatology Press. 101.
9. Walsh, S.W. (1985) Preclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane productions. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 152, 335.
10. Sibai, B.M. (1991) Immunologic aspects of preclampsia. *Clin. Obstet. Gynecol.* 34, 27.
11. Davey, D.A. Mac. Gilivray. (1988) The classifications and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158, 892-898.
12. Sánchez-Ramos, L. et al. (1991) Urinary Calcium as an Early Marker for Preclampsia. *Obstet. Gynecol.* 77, 685-688.
13. Rodríguez, M.H. et al. (1988) Calcium/ Creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 159, 1452.
14. Arjan, A. et al. (1993) Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169, 160-165.
15. Ann, W.R. et al. (1990) Endothelin increase cytoplasmic calcium and myosin phosphorylations in human myometrium. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162, 1103-1108.
16. Dekker, G.A. et al. (1991) Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endothelin in severe preeclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 40, 215.
17. Baha, M; Sibai, M.D. (1992) *Hipertensión durante el embarazo. Clin. Ginecol. Obstet. temas Actuales Volumen 4*.
18. Yair, F. et al. (1991) Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. *Obstet. Gynecol.* 77, 689.
19. Sánchez-Ramos, M.D. et al. (1991) Calcium Excretion in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 77, 510.
20. Marya, R.K. (1987) Effect of calcium and Vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest.* 24, 38-42.
21. Hall, C.St.G., James, T.E., Goodyer, C., Branchad, C., Guyda, H. and Giroud, C.J.P. (1977) Short term tissue culture of human midterm and term placenta: parameters of hormonogenesis. *Steroids* 30, 569.
22. Martínez, F., Cheung, S.W., Crane, J.P. and Arias, F. (1983) Use of trophoblasto

- cells in tissue culture for fetal chromosomal studies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147, 542.
23. Kliman, H.J., Nestler, J.E., Sermasi, E., Sanger, J.M. and Strauss III, J.F. (1986) Purification, characterization, and in vitro differentiation of cytotrophoblast from human term placenta. *Endocrinology* 118, 1567.
  24. Flores-Herrera, O., Pardo, J.P., Espinosa-García, M.T. Martínez, F. (1995) Calcium transport in human placental mitochondria. *Biochem. Mol. Biol. Inter.* 35 (4), 793-801.
  25. Martínez, F., Espinosa-García, M.T. Flores-Herrera, O. Pardo, J.P. (1993) Respiratory control induced by ATP in human term placental mitochondria. *Placenta* 14, 321.