

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION  
DE POSTGRADO.

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL  
SERVICIO DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL PRIMERO DE OCTUBRE

**RELACION ENTRE CONCETRACION DE  
HEMOGLOBINA SERICA Y DE LOS HISTIOCITOS.  
PLACENTARIOS EN LA TOXEMIA GRAVIDICA.**

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL  
TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y  
OBSTETRICIA.

PRESENTA.

**DR. JESUS ANGEL GARCIA JUAREZ.**

MEXICO D.F. 1998.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

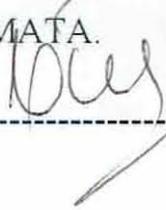
NOMBRE DEL TRABAJO DE INVESTIGACION:

**RELACION ENTRE CONCENTRACION DE  
HEMOGLOBINA SERICA Y DE LOS HISTIOCIITOS  
PLACENTARIOS Y TOXEMIA GRAVIDICA**

  
DR. JULIAN COVARRUBIAS DE LA MOTA.

---

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION  
COORDINADOR DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y  
OBSTETRICIA.

  
DR. FELIPE CAJIGA MATA.

---

ASESOR DE TESIS.

DRA. ROSA AMALIA BOBADILLA LUGO.

---

CO. ASESOR DE TESIS

  
DR. HORACIO OLVERA HERNANDEZ.

---

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.



**AGRADECIMIENTOS.**

***A DIOS, POR PERMITIRME LA VIDA.***

***A MIS PADRES, POR SU AMOR, COMPRENSIÓN Y APOYO INCONDICIONAL.***

***A MIS HERMANOS Y A JESUS ANGEL MI HIJO POR EL TIEMPO ROBADO.***

***A MIS MAESTROS POR SU ENSEÑANZA Y PACIENCIA.***

***A MIS AMIGOS (AS) POR SU CARIÑO COMPRENSIÓN Y APOYO, EN ESPECIAL A CLAUDIA JUAREZ QUE SIN SU AYUDA HUBIERA SIDO UN CAMINO DIFICIL.***

***ETERNAMENTE GRACIAS.***

## CONTENIDO

<b>RESUMEN.</b>	<b>3</b>
<b>I. PREECLAMPSIA .HIPERTENSION INDUCIDO POR EL EMBARAZO</b>	
A. Definición	4
B. Epidemiología	5
C. Fisiopatología	6
D. Patología	8
<b>II. HIPOTESIS QUE LA EXPLICAN</b>	
A. Reducción de la perfusión trofoblástica	9
B. Daño al endotelio vascular	11
C. Plaquetas	13
D. Factor plasmático circulante	14
E. Hipótesis de las prostaglandinas	15
F. Factores inmunológicos	16
G. Fenómenos vasculares	17

### III. MODIFICACIONES DEL EMBARAZO SANO COMPARADOS CON EL EMBARAZO

#### COMPLICADO CON PREECLAMPSIA

A. Cuadro Sinóptico	19
B. Tensión arterial	21
C. Volumen sanguíneo y gasto cardíaco	23
D. Producción de sustancias por los vasos sanguíneos.	24
E. Tono vascular	25
F. Funcionamiento renal	26
G. Bioquímicos	27
H. Plaquetas y coagulación. Eritrocitos	29
I. Sustancias en plasma	30
J. Otros	33
K. Cambios morfológicos	33
IV. PARTICIPACION DEL FACTOR RELAJANTE DERIVADO DE ENDOTELIO ( OXIDO NITRICO)	34
V. PARTICIPACION DE LAS ESPECIES REACTIVAS DE OXIGENO LIBERADO POR NEUTROFILOS Y PLAQUETAS. DAÑO ENDOTELIAL	37
VI RELACION ENTRE LAS CIFRAS DE HEMOGLOBINA Y LA INCIDENCIA DE PREECLAMPSIA	42
VI. HIPOTESIS DEL TRABAJO	43
VI. OBJETIVOS.	44
VII. METAS	44
VIII. METODOLOGIA	46
RESULTADO	46
CONCLUSIONES	48
GRAFICAS	50
IX. BIBLIOGRAFIA.	63

## RESUMEN

La preeclampsia y problemas afines continúan siendo la principal de morbi-mortalidad materna y perinatal en la mayor parte del mundo

Con la intención de encontrar algún paliativo a esta preocupante realidad, se ha insistido repetidamente en que el camino tal vez más corto podía ser el de una política preventiva más que curativa, ya que ésta última ha mostrado claramente su fracaso y en cambio la primera no ha sido a puesta a prueba seriamente en lugar alguno

La preeclampsia es un padecimiento asociado al embarazo de elevada morbi-mortalidad cuya etiología es desconocida. Uno de los rasgos característicos de este padecimiento es la elevación de la presión arterial. Es posible que alteraciones en el endotelio vascular sean determinantes en la génesis y en la evolución de esta enfermedad. Las modificaciones en el funcionamiento del endotelio vascular pueden relacionarse con disminución en la producción o antagonismo de la acción de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y la prostaciclina.

El proyecto tiene como propósito evaluar el papel del endotelio vascular en las modificaciones a las respuestas vasculares que se observan durante el embarazo normal y durante el embarazo complicado con preeclampsia.

## SUMMARY

Hemoglobina, Hematocrito, platelet and histiocitos can contribute to the can contribute to the pathophysiology of the pre-eclampsia, the hypertensive disorder of pregnancy, since they can account for the defined vascular effects (1). Indeed, raised Hemoglobina Hematocrito, Platelet leukotriene B4, plasma levels have been reported in pre-eclamptic women (2).

On the other hand, there may be a contribution of lipoperoxides generated as a consequence of free radical reaction with polyunsaturated fatty acids, as these lipoperoxides can induce hypertension by interfering with vasoactive substances (3). In order to elucidate whether Hemoglobin, Hematocrito, Platelet Histocytos leukotrienes synthesis is elevated during pre-eclampsia and if a modification of synthesis could be related to increased levels of free radical activity, we determined Hemoglobin, Hematocrito, Platelet and Histocytos serum concentrations of normal and pre-eclamptic pregnant women.

## ANTECEDENTES

### I. PREECLAMPSIA. HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARAZO

#### A. DEFINICION

La preeclampsia es una enfermedad de causa desconocida, asociada al embarazo y aparentemente exclusiva del ser humano. Se caracteriza por la aparición gradual de hipertensión, proteinuria y edema después de la vigésima semana de la gestación.

La preeclampsia se ubica dentro del cuadro de hipertensión inducida por el embarazo (HIE). Los trastornos hipertensivos del embarazo se han clasificado de la siguiente manera:

1. Hipertensión inducida por el embarazo
  - a. preeclampsia
  - b. eclampsia
2. hipertensión crónica que precede al embarazo.
3. hipertensión crónica
  - a. con preeclampsia sobreimpuesta
  - b. con eclampsia sobreimpuesta.

Se considera que se ha desarrollado un cuadro de hipertensión inducida por el embarazo (HIE) cuando durante la segunda mitad del embarazo, se alcanzan cifras tensionales de 140/90 mm Hg o bien, se presenta un aumento de 30 mm Hg sobre la basal sistólica o de 15 mm Hg sobre la diastólica en una mujer previamente normotensa. El diagnóstico se hace cuando los valores de

la presión arterial resultan altos en por lo menos 2 determinaciones realizadas con un intervalo de 6 o mas hrs. Se considera preeclampsia (PE) cuando se añade proteinuria a este cuadro.

## **B.EPIDEMIOLOGIA**

La preeclampsia ocurre en el 5 al 10 % de todos los embarazos, es mas común en el primer embarazo <sup>1</sup>o en embarazos subsecuentes de pareja diferente <sup>2</sup>. Algunos autores<sup>3</sup>, reportan una incidencia hasta del 12% en primigestas y de 10 % en multíparas, en tanto que otros, afirman que el promedio es de 9% en la población obstétrica general.

Se ha encontrado que es mas frecuente en los meses de invierno<sup>4</sup> y se le ha asociado con múltiples factores como altitud, raza negra, desnutrición, clima frío, enfermedades preexistentes, problemas psicológicos de rechazo al producto, embarazos en los extremos de la edad reproductiva (menos de 20 o mas de 35 años), primigravidez o multiparidad y sobredistensión uterina: embarazo múltiple, polihidramnios o macrosomía fetal.<sup>5,6,7</sup>

Se ha asociado también con deficiencias socioeconómicas y nutricionales. Así, Zemel <sup>8</sup> refiere una incidencia hasta del 20% en mujeres indigentes de las ciudades.

Además, un estudio<sup>9</sup> reveló que del 27 al 37 % de las mujeres que sufrieron de preeclampsia, tienen familiares que presentaron la enfermedad, y que el 14% de las que desarrollaron preeclampsia grave la vuelven a presentar durante la segunda gestación. En promedio, una de cada 200 enfermas con preeclampsia se agrava hasta llegar a la eclampsia.

### C. FISIOPATOLOGIA

A pesar de los innumerables estudios sobre esta enfermedad, la descripción de su Fisiopatología sigue siendo limitada debido en parte al desconocimiento de la etiología, sin embargo, mencionaremos a continuación los aspectos más relevantes de la misma. Durante el desarrollo de esta enfermedad, debido a una causa desconocida, ocurre un vaso espasmo arteriolar generalizado que afecta cerebro, corazón, pulmón, riñón, hígado, unidad feto-placentaria y membranas. El vaso espasmo se asocia además con hipovolemia (hemoconcentración), y aumento de la resistencia periférica. Las enfermas presentan también concentraciones sanguíneas elevadas de angiotensina II y de noradrenalina, así como aumento en la respuesta vascular a estas sustancias. Adicionalmente, hay disminución de la síntesis de prostaciclina con respecto a la síntesis de tromboxano<sup>13</sup>. Todos estos factores influyen en la disminución del flujo sanguíneo utero-placentario, aspecto que resulta de especial interés como se mencionará mas adelante.<sup>6</sup>

El vaso espasmo generalizado repercute también en disminución del flujo sanguíneo renal y por tanto en la tasa de filtración glomerular y la reabsorción tubular, fenómenos que favorecen la retención de agua y el desarrollo de edema. En efecto, la liberación de sustancias presoras y el aumento de la permeabilidad capilar contribuyen a que se presente este fenómeno.

Alteraciones como activación de la cascada de la coagulación, aumento de la sensibilidad a vasoconstrictores, disminución del volumen plasmático así como anomalías de la función tubular renal proximal frecuentemente anteceden a la detección del aumento en la tensión arterial característica del padecimiento<sup>11</sup>.

Un aspecto particularmente interesante es que, aparentemente, para que se desarrolle preeclampsia no se requiere, de forma indispensable, de la participación de factores fetales o uterinos, ya que se ha presentado en embarazos molares o abdominales<sup>10</sup>. La patogenia se asocia más bien a la presencia del trofoblasto y específicamente a una deficiente perfusión del mismo<sup>11,12</sup>. La isquemia uterina consecuente a la escasa penetración de las arterias espirales se ha relacionado con alteraciones en el metabolismo de las prostaglandinas y en la agregación plaquetaria, ya que las enfermas presentan un aumento relativo de la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> con respecto a la prostaciclina,<sup>13,34</sup> así como disminución en la cuenta de plaquetas.

Probablemente entonces, el cambio más temprano en la preeclampsia consista en la reducción de la perfusión placentaria que de acuerdo con Roberts<sup>10</sup> puede ser secundario a la implantación anormal del embrión o a un aumento relativo de la masa placentaria.

Se han propuesto también otros puntos de partida para esta enfermedad como el desencadenamiento de eventos inmunológicos<sup>14</sup> o el aumento del tono vasomotor. En este sentido y considerando que el endotelio vascular juega un papel destacado como modulador del tono vasomotor, Roberts<sup>10</sup> y cols. proponen que la preeclampsia pudiera ser básicamente un trastorno de este tejido.

Algunos creen que la trombocitopenia es el primer paso en la Fisiopatología de la preeclampsia<sup>12</sup>, aunque es más probable que el vaso espasmo ocasione daño endotelial que secundariamente sirva como nido para la agregación plaquetaria<sup>15</sup>, ya que un fenómeno similar se observa durante la vasoconstricción experimental<sup>15</sup>.

El daño endotelial asociado al vasoespasmo favorece así la agregación plaquetaria y el depósito de fibrina en las arteriolas de varios órganos lo que contribuye a explicar la multiplicidad de alteraciones en pruebas de laboratorio.<sup>16</sup>

#### **D. PATOLOGIA**

Los hallazgos histopatológicos característicos de este padecimiento se encuentran en placenta y riñón. En la placenta, existe escasa penetración y poca dilatación de las arterias espirales de la circulación uteroplacentaria al compararlo con un embarazo normal.<sup>17</sup>

Los cambios morfológicos renales de esta enfermedad no se ven en ninguna otra forma de hipertensión<sup>10</sup>. La lesión patognomónica es la endoteliosis de los capilares glomerulares, descrita en 1959,<sup>18</sup> y que consiste en hinchazón de los glomerulos con vacuolización de las células endoteliales y mesangiales lo que ocasiona la oclusión total o parcial de los capilares glomerulares. Así mismo, se ha reportado hiperplasia y degranulación exhaustiva de las células yuxtglomerulares<sup>19</sup>. Las alteraciones desaparecen después del parto y la histología se normaliza en 2-3 semanas si no hay lesión grave<sup>17</sup>.

También se ha reportado disminución del flujo sanguíneo por contracción de las arterias espirales y radiales de la pared uterina: infartos placentarios, hemorragia focal en la placenta, y hemorragia confluyente<sup>20</sup>.

Además, se ha descrito necrosis fibrinoide y acumulación de macrófagos espumosos en las paredes vasculares necróticas de las arterias radiales uterinas, lesiones conocidas como aterosclerosis aguda. Este hallazgo es semejante a la que se presenta en la reacción de rechazo al injerto<sup>20</sup>.

### III. HIPOTESIS SOBRE LA ETIOLOGIA

La complejidad de este padecimiento ha dado pie al planteamiento de innumerables hipótesis sobre su etiología. A continuación se resumen las que se consideran más sustentadas.

#### A. Reducción de la perfusión trofoblástica.

Postula que la invasión trofoblástica incompleta de las arterias espirales maternas, conduce a una perfusión trofoblástica deficiente y a la probable elaboración de una *toxina*<sup>10</sup> que ocasiona daño endotelial, activación de la coagulación, alteración de la función vasodilatadora y aumento de la permeabilidad endotelial.<sup>13</sup>

Existe abundante evidencia de que la reducción de la perfusión trofoblástica es el primer y más consistente cambio durante la preeclampsia, como la que a continuación se indica.

-En esta enfermedad no se desarrollan los cambios morfológicos del embarazo normal en arterias espirales y se presenta en cambio la alteración renal conocida como endoteliosis<sup>(1,20,21)</sup>.

-La mola hidatiforme, la gestación múltiple y el polihidramnios se asocian con aumento de la masa trofoblástica y disminución de la perfusión placentaria.<sup>17</sup>

La diabetes, la hipertensión o las enfermedades de la colágena, padecimientos que se asocian frecuentemente con preeclampsia incluyen alteraciones microvasculares que pueden reducir la perfusión placentaria.<sup>10</sup>

Algunos modelos experimentales de preeclampsia se basan en la reducción de la perfusión uterina.<sup>23</sup>

La reducción en la perfusión trofoblástica puede favorecer la liberación de factores que dañan el endotelio que de acuerdo con Roberts<sup>11</sup>, pueden ser los siguientes:

1. Anticuerpos contra el endotelio. (Resulta poco probable porque la preeclampsia termina rápidamente después del embarazo.)

2. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP)

3. Peróxidos lipídicos.

4. Algunos péptidos<sup>24</sup> y especies reactivas de oxígeno liberados por plaquetas y neutrófilos activados por la isquemia.

La disminución en la perfusión trofoblástica puede entonces provocar alteraciones endoteliales que a su vez expliquen las modificaciones fisiopatológicas observadas.

Durante el embarazo el trofoblasto se abre paso entre las terminaciones de las arterias espirales e invade la luz intraarterial. En la preeclampsia no se erosiona la pared de las arterias espirales, la luz es más estrecha y el tono vascular más alto<sup>17</sup>. Como ya se ha mencionado, la preeclampsia puede resultar de la disminución del flujo sanguíneo materno a la placenta.

La arteria uterina debe crecer rápidamente durante el embarazo para proveer un flujo sanguíneo adecuado. Si el crecimiento uterino, por probables razones inmunogenéticas, no resulta proporcional al de una o ambas arterias uterinas, la luz arterial puede sufrir distorsión y estrechamiento. La tensión de los vasos sanguíneos así originada puede dañar la pared y reducir más el flujo sanguíneo. Es probable que como consecuencia del estiramiento producido por el crecimiento del útero en las ramas ascendentes de la arteria uterina, se produzcan lesiones de la íntima. Estos eventos favorecen la hipoxia placentaria que se acentúa por el desbalance entre  $PGI_2$  y  $TXA_2$  fenómeno que da lugar a la agregación plaquetaria lo que a su vez favorece la vasoconstricción y varios de los eventos asociados con la preeclampsia.<sup>18</sup>

El volumen uterino exagerado (como es el caso de el embarazo múltiple) facilitaría entonces la aparición de preeclampsia al aumentar la necesidad de flujo sanguíneo. Según Lieberman<sup>18</sup> esto explica el hecho de que la frecuencia de preeclampsia sea menor en multiparas en quienes la arteria ya está elongada y de que la incidencia de preeclampsia es menor si se preserva el flujo de la arteria uterina como cuando hay una inserción baja de placenta.

### **B. Daño al Endotelio Vascular.**

Otros estudiosos de la preeclampsia plantean la hipótesis de que el daño endotelial, pueda ser el origen del resto de los trastornos observados. Sin embargo, proponer el daño al endotelio como evento inicial, no satisface la pregunta de cuál puede ser el agente que ocasiona el daño. Se ha propuesto que la disminución de la perfusión sanguínea trofoblástica, la presencia de sustancias

"tóxicas"<sup>10</sup> producidas por la placenta o la presencia de anticuerpos anti-endotelio,<sup>24</sup> son los causantes de las alteraciones.

No obstante, resulta difícil establecer si el daño endotelial es una causa o una consecuencia de este padecimiento. La reducción de la perfusión trofoblástica ocasiona posiblemente isquemia y esta condición, es un factor bien conocido capaz de encender procesos que ocasionan daño celular.

La alteración del endotelio vascular origina secundariamente múltiples trastornos congruentes con la fisiopatología de la preeclampsia. Así por ejemplo, los trastornos en la hemostasia son de los más evidentes. El daño a la superficie endotelial ocasiona la pérdida de sus funciones anticoagulantes y permite la expresión de factores procoagulantes que promueven la agregación plaquetaria y la formación de coágulos<sup>25</sup>. Se disminuye la producción de prostaciclina y se favorece también el desbalance entre la producción de PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub>. La perturbación endotelial también ocasiona aumento en la producción de mitógenos, algunos de los cuales como el FCDP (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) son además vasoconstrictores<sup>26</sup>. Estas condiciones pueden agravar la deficiente perfusión y cerrar el círculo de daño.

Existen evidencias que apoyan la posibilidad de que la preeclampsia está asociada con disfunción de las células endoteliales, como por ejemplo:

En padecimientos con daño endotelial franco como la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome urémico hemolítico y en el síndrome lupus anticoagulante, se presentan

también alteraciones renales, activación de la cascada de la coagulación y a veces aumento de la tensión arterial.<sup>10</sup>

La anormalidad morfológica más consistente durante la preeclampsia es una lesión del endotelio renal conocida como endoteliosis glomerular. Por otro lado, se ha descrito disrupción de células endoteliales en las arterias de los cordones umbilicales de embarazos con preeclampsia<sup>11</sup>.

La pérdida de las funciones normales de transporte del endotelio son congruentes con el edema y la pérdida glomerular de proteínas que se observan en la preeclampsia.

El aumento de fibronectina y del antígeno del factor VIII (marcadores de daño endotelial) en la sangre de mujeres preeclámpicas, así como la evidencia en el suero de estas enfermas de la existencia de sustancias que dañan el endotelio "in vitro" y aumentan la sensibilidad de vasos sanguíneos aislados también apoyan esta hipótesis.<sup>25</sup>

Diversos cambios que se detectan en las embarazadas días o semanas antes de que se manifieste la enfermedad, pueden asociarse con daño en las células endoteliales. Así por ejemplo, el suero de estas enfermas presenta aumento en la actividad mitogénica, en la relación tromboxano/prostaciclina, disminución de la cuenta seriada de plaquetas y aumento de la beta tromboglobulina (marcador de consumo plaquetario), así como disminución de los niveles de antitrombina III.<sup>(10,27)</sup>

### **C. Plaquetas.**

Las plaquetas también han sido objeto de intenso estudio en relación con la preeclampsia. Se describen aumento en el consumo, la activación o bien disfunción de las mismas.

Algunos investigadores como Zemel y cols.<sup>28</sup>, proponen que la anomalía primaria en el desarrollo de la preeclampsia consiste en un trastorno del metabolismo plaquetario. De acuerdo con ellos, esta alteración origina una sobreproducción de prostaglandinas vasoactivas que a su vez serían responsable del daño endotelial observado en el padecimiento.

Ferris<sup>29</sup> y cols. por su parte sugieren que la agregación plaquetaria durante la preeclampsia puede ser responsable de los depósitos de fibrina observados en el riñón e hígado, así como de la aterosclerosis aguda que se desarrolla en los vasos de la placenta.

Varios trabajos, por otro lado, han demostrado que existe una asociación entre la preeclampsia y la trombocitopenia.<sup>(12,37,56)</sup> En una revisión reciente Redman<sup>12</sup> afirma: "La preeclampsia es un proceso dependiente del trofoblasto mediado por disfunción de las plaquetas"<sup>12</sup>

En efecto, en esta enfermedad hay aumento en la activación plaquetaria (reactividad)<sup>27</sup>, y cuando las plaquetas de estas enfermas son estimuladas con arginina-vasopresina, responden con un aumento de la concentración de calcio intracelular superior a las concentraciones logradas por las plaquetas de embarazadas sanas.<sup>8</sup>

Según Anderson<sup>9</sup>, la preeclampsia puede ser una forma de coagulación intravascular diseminada y lenta.

#### **D.El Factor plasmático circulante.**

Otra de las hipótesis para tratar de explicar la etiología de la preeclampsia se basa en la posibilidad de que se favorezca la producción y liberación de un factor circulante responsable del daño observado.

Esta hipótesis se basa en evidencias como las siguientes: El suero de mujeres preeclámpticas presenta actividad mitogénica, y contiene algún factor que altera la respuesta de las arterias del conejo (aumenta la sensibilidad a la angiotensina II y a la norepinefrina<sup>36</sup>); el suero de una mujer preecláptica es capaz de producir daño endotelial<sup>10</sup> y el reemplazo del volumen intravascular con un sustituto comercial estable en proteínas disminuye la T.A.por períodos de 24 horas o más en pacientes con hipertensión del tercer trimestre<sup>30</sup>.

#### **E.La hipótesis de las Prostaglandinas**

Existe evidencia de una vasta participación de los eicosanoides durante el embarazo como moduladores del tono vascular y la actividad uterina. Las prostaglandinas (PG) sintetizadas en el lecho uteroplacentario son determinantes en la modulación de la resistencia vascular de la embarazada<sup>32</sup>. Así, se describen concentraciones elevadas tanto de prostacilina como de tromboxano en el suero de mujeres gestantes<sup>34</sup>. Sin embargo, la placenta de enfermas de preeclampsia produce 7 veces mas  $TXA_2$  que  $PGI_2$  y en general, se describe un aumento en la relación  $TXA_2/PGI_2$  en este padecimiento. Se ha encontrado disminución de la concentración de prostacilina en venas placentarias,

vasos subcutáneos y uterinos de pacientes preeclámpicas<sup>33,34</sup> así como aumento del tromboxano placentario<sup>23,34</sup>.

La disminución en la concentración de prostacilina se atribuye a la reducción de su síntesis por la placenta o a la disminución en su producción endotelial debido al daño observado.

La síntesis alterada de PGs en la preeclampsia también se ha atribuido a la disminución del flujo uteroplacentario por obstrucción mecánica o funcional de las arterias espirales uterinas.

#### **F. Factores Inmunológicos .**

Varias observaciones realizadas en enfermas de hipertensión asociada al embarazo han llevado a pensar que la etiología de este padecimiento es de origen inmunológico.

Por ejemplo, la preeclampsia favorece la aparición de una lesión conocida como *aterosis aguda*. Esta lesión es muy parecida a la que se presenta en reacciones inmunológicas como el rechazo de injertos<sup>10</sup>. Así, se ha propuesto que la preeclampsia puede reflejar un estado de inmunoprotección inadecuado del tejido feto-placentario, es decir, que de alguna manera se formen anticuerpos maternos contra este tejido.

El hecho de que la enfermedad sea mas frecuente en los primeros embarazos que en subsecuentes o en el primer embarazo de pareja diferente, ha hecho pensar que el contacto con los antígenos paternos de el semen antes de iniciarse el embarazo permite el desarrollo de anticuerpos que a su vez bloquean una respuesta inmune de la madre contra el feto y la placenta.<sup>2,35</sup>

La tendencia de la PE de ocurrir en el primer embarazo sugiere que la exposición previa a antígenos fetales es de alguna manera protectora<sup>37</sup>. Otros autores también han visto que un factor familiar - paterno -, puede contribuir al desarrollo de la enfermedad, así como el genotipo materno<sup>(2,14)</sup>.

### G. Fenómenos vasculares.

Varios autores proponen que el evento inicial en la preeclampsia es la alteración de la respuesta vascular. Esta hipótesis se basa en que en este padecimiento existe un aumento en la respuesta vasopresora a la angiotensina II y la noradrenalina<sup>38,39</sup> comparada con la respuesta observada en embarazadas sanas. En el momento actual, sin embargo, aún no está aclarado el mecanismo mediante el cual estos agentes producen una respuesta atenuada en la embarazada normal, inhibición que desaparece en las enfermas de preeclampsia. Se ha pensado que el aumento en la síntesis de sustancias vasodilatadoras por la placenta -prostaglandinas y óxido nítrico (NO)- así como el incremento en el gasto cardíaco<sup>1</sup> pueden contribuir a los cambios observados en el embarazo sano, en tanto que el desbalance en la síntesis de prostaglandinas y la deficiente producción o acción del NO puede ser determinante en las preeclámpticas.

Según Anderson<sup>9</sup>, el evento inicial en la preeclampsia es la pérdida de refractariedad vascular a la angiotensina II característica del embarazo, seguido por otras alteraciones detectables como la disminución del aclaramiento de la dehidroandrosterona (medida de la perfusión intervellosa) y

disminución de la perfusión placentaria. Finalmente, la enfermedad se manifiesta al detectarse la hipertensión clínica.

Por otro lado, algunos autores piensan que la disminución del volumen detectado en la preeclampsia puede ser el evento primario responsable del aumento de la TA en el padecimiento: la hipovolemia relativa puede ser un estímulo para un exceso compensatorio en la secreción de catecolaminas<sup>40,41</sup>.

### III. MODIFICACIONES DEL EMBARAZO SANO COMPARADOS CON EL EMBARAZO COMPLICADO CON PREECLAMPSIA.

#### A. Cuadro Sinóptico.

EMBARAZO SANO

EMBARAZO CON PREECLAMPSIA

<p><b>{PRIVADO }PRESION ARTERIAL.</b> Disminuye al inicio y durante el 2o trimestre (10 mm Hg) y se revierte en las ultimas semanas<sup>1</sup>. Se ha propuesto que el óxido nítrico puede tener un papel importante en la hipotensión del embarazo<sup>(42-48)</sup></p>	<p>La presión arterial aumenta gradualmente después de la semana 20 hasta superar 140/90 mm Hg en el último trimestre. Prueba de roll-over* - de la semana 28-32<sup>(15,32)</sup>. Los valores más altos son a media noche<sup>42</sup>.</p>
<p><b>VOLUMEN</b> El volumen sanguíneo aumenta a partir de la semana 20. El vol min. aumenta del 30 al 50% a partir de la 6a sem y llega a un max entre la 16 y la 28va semana. La FC aumenta entre 10 y 20 latidos por min.<sup>(48,7)</sup></p>	<p>La expansión del volumen efectivo es menor. Hay disminución del volumen plasmático y hemoconcentración<sup>41</sup>. El Gasto Cardiaco en gral se reporta disminuido. Hay aumento en la permeabilidad capilar<sup>49</sup>.</p>
<p><b>PRODUCCION DE SUSTANCIAS POR LOS VASOS</b> Algunos estudios apoyan la posibilidad de que esté aumentada la síntesis de NO<sup>45,110,112</sup> en tanto que otros proponen que lo que existe es un aumento en la sensibilidad al mismo<sup>44,111</sup>.</p>	<p>Disminuye la producción de acetilcolina y aumenta la generación de trombina<sup>42</sup>. Se detecta renina en las paredes arteriales<sup>50</sup>.</p>
<p><b>TONO VASCULAR</b> Disminuye la resistencia vascular<sup>29</sup> Hay refractariedad a agentes presores (Angiotensina II)<sup>(51,52)</sup></p>	<p>Aumento del tono vascular y menor disminución de la resistencia; aumento progresivo en la sensibilidad a la angiotensina II<sup>(14,52,63)</sup></p>
<p><b>RENAL</b> Aumenta la TFG (50%) al inicio del 4o mes. Desciende al 9o. Disminuyen los valores de urea y creatinina La función renal aumenta en decubito supino y disminuye de pie<sup>48</sup>.</p>	<p>Disminuye el flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular<sup>41</sup>. Disminuye la excreción urinaria de calcio ( respecto a embarazadas sanas)<sup>54</sup> Disminuye la excreción de urato</p>
<p><b>BIOQUIMICOS (Datos de Laboratorio)</b> Aumenta el colesterol y triglicéridos la producción de eritrocitos la cuenta de neutrófilos el fibrinogeno<sup>3</sup> Disminuye</p>	<p>Aumenta ligeramente la creatinina en plasma<sup>41</sup>, la fibronectina, la actividad mitogénica<sup>(11,67)</sup>, el ácido úrico<sup>55</sup>, el Fe sérico (ion férrico)<sup>58</sup>, la antitrombina II, el calcio ionico<sup>41</sup>.</p>

<p>las cifras de Hto, Hb, y GR. las globulinas gama y beta                      ascienden al final<sup>49</sup></p>	
<p><b>PLAQUETAS</b> Baja la cuenta plaquetaria, pero aumentan los agregados y hay hipoagregabilidad<sup>59</sup>.</p>	<p>Disminución en la cuenta plaquetaria (trombocitopenia hasta en el 25%)<sup>37</sup> Hay activación plaquetaria<sup>27</sup>. Aumento en la sensibilidad a la arg-vasopresina con aumento del calcio intraplaquetario<sup>8</sup> desde el primer trimestre. Disminuye la actividad de Na-K ATPasa de eritrocitos de cordón<sup>60</sup>. Aumento de la beta tromboglobulina<sup>(37,56,57)</sup>.</p>

<p>{ }SUSTANCIAS VASOACTIVAS</p> <p>Aumenta la renina, sustrato de renina y angiotensina II<sup>14</sup> aumenta la prostaciclina y el TXA<sub>2</sub><sup>14</sup></p>	<p>Disminuye la renina<sup>53</sup> y la angiotensina II<sup>14</sup>. Disminuye la excreción de 6 ceto PGF1 alfa y la concentración de prostaciclina<sup>(62,63)</sup>. Aumenta el tromboxano con respecto a la prostaciclina.</p>
<p>SUERO</p>	<p>Produce efectos vasoactivos <i>in vitro</i> o infundido a sujetos normales<sup>(64,65)</sup>. La transfusión de intercambio mejora el síndrome<sup>(66)</sup>. Tiene actividad mitogénica<sup>67</sup> y aumenta la sensibilidad a la angiotensina II y a la noradrenalina de arterias de conejo pero no altera la relajación colinérgica<sup>68</sup>.</p>
<p><b>OTROS</b> Aumenta la ventilación, el pH plasmático, la unión a proteínas de las hormonas, la función tiroidea, las hormonas suprarrenales, estrógenos y progesterona y la necesidad de insulina. Disminuyen los movimientos gastrointestinales<sup>549</sup>.</p>	<p>Aumento en la permeabilidad al sodio<sup>71</sup>. Aumenta el antagonismo a la insulina<sup>7</sup>.</p>
<p><b>MORFOLOGICOS</b> Las arterias espirales aumentan su diámetro 4 veces, se extienden hasta la porción miométrial y los cambios están establecidos para la semana 18 a 20 de la gestación<sup>22</sup>.</p>	<p>Los cambios no se extienden más allá de la decidua. Otros vasos no presentan ningún cambio. Algunos vasos son ocluidos por material fibrinoide<sup>17</sup>.</p>
<p><b>FAN(Factor auricular natriurético)</b> Se describen receptores en placenta<sup>73</sup> En ratas, las concentraciones bajan al inicio del embarazo y posteriormente aumentan para disminuir al final<sup>74</sup>.</p>	<p>El FAN está elevado durante la PE<sup>(75-77)</sup>. Con pico a media noche<sup>78</sup>. Probable disminución en la sensibilidad al FAN endógeno<sup>55</sup>.</p>
<p><b>ENDOTELINA</b> Hay receptores en placenta<sup>79</sup>. Influye en la secreción de gonadotropina, prolactina, sustancia P, oxitocina y</p>	<p>Algunos autores reportan aumento de los niveles sanguíneos<sup>82</sup>. Otros no encuentran cambios<sup>83</sup></p>

<p>vasopresina. El nivel está disminuido<sup>(80,81)</sup>.</p>	
<p><b>CALCIO</b> Su absorción aumenta del 27 al 50%<sup>(82-85)</sup> Aumento la excreción urinaria en general<sup>85</sup>. El calcio sérico total declina progresivamente (principalmente la fracción unida a proteína)<sup>86</sup> El Ca<sup>++</sup> (calcio ionizado) no parece variar significativamente<sup>87</sup>. Aumenta la concentración de vitamina D activa desde el inicio del embarazo antes de que las demandas fetales sean significativas<sup>(88-90)</sup>. Aumentan los niveles de parathormona (PTH) (hiperparatiroidismo fisiológico) o bien hay una disminución inicial y un aumento progresivo<sup>87</sup>. El esqueleto permanece intacto<sup>(91,92)</sup>.</p> <p>En general no hay cambios en la concentración de calcio intraplaquetario a lo largo del embarazo<sup>(93-95)</sup>. El aumento en la concentración del calcio intraplaquetario como respuesta a la arg-vasopresina es menor en el 2o y 3er trimestre respecto al primero<sup>28</sup>.</p>	<p>Hipocalciuria desde etapas tempranas<sup>96</sup>.</p> <p>Hay disminución del calcio ionizado<sup>(54,97,98)</sup>. La vitamina D activa está disminuida<sup>(54,91,92)</sup>.</p> <p>Se reportan niveles mas altos de parathormona(PTH)<sup>92</sup>.</p> <p>La densidad ósea está disminuida<sup>91</sup></p> <p>El calcio intraplaquetario aumenta como respuesta a la arg-vasopresina mas que en el embarazo normal. La respuesta aumentada se manifiesta desde el primer trimestre<sup>28</sup> antes de la aparición de la hipertensión. Se ha reportado aumento de calcio intracelular en las plaquetas (en general) y en eritrocitos<sup>(99-101)</sup>.</p>

## B. TENSION ARTERIAL

El estudio de las modificaciones de la tensión arterial es uno de los puntos que da origen a este proyecto.

### I. Embarazo normal

Desde el inicio del embarazo, la tensión arterial (TA) tiende a disminuir y generalmente está 10 mm Hg por abajo del valor basal durante el segundo trimestre. Al final de la gestación se recupera de manera similar a otras constantes hemodinámicas. La resistencia vascular también disminuye, pero el gasto cardíaco (GC) aumenta hasta en un 40%<sup>1</sup>.

Se propone que el factor relajante derivado de endotelio (EDRF) puede jugar un papel importante en los cambios vasculares observadas en el embarazo. Así, la administración de N<sup>G</sup>-monometil-L-arginina (L-NMMA) a ratas Wistar o espontáneamente hipertensas (SHR) durante la gestación<sup>42-48</sup>, provocó aumento de la presión arterial. Este efecto fue mas marcado en las SHR, lo que pudiera indicar que hay una mayor participación del endotelio en estas últimas.

## **II. Preeclampsia (PE) ó hipertensión inducida por el embarazo (HIE)**

Las mujeres que padecerán PE sufren un aumento gradual en los valores de presión arterial después de la semana 20 de la gestación hasta superar 140/90 mm Hg en el último trimestre.

En efecto, las cifras de presión arterial son más altas en estas mujeres que en las embarazadas sanas desde etapas tempranas del embarazo y no presentan la disminución usual del segundo trimestre.<sup>102</sup>

Las cifras de presión de las mujeres que posteriormente enfermarán de PE y que cursan entre la semana 28 y la 32 del embarazo (y en ocasiones desde etapas más tempranas), resultan elevadas en 20 mm Hg en la presión diastólica si se registran en posición supina después de medirlas en posición lateral. El resultado de este procedimiento se conoce como prueba del "roll over" positiva<sup>15,32</sup>.

Es interesante considerar que la hipertensión que presentan estas enfermas es lábil y que los valores más altos se observan a media noche, es decir, el ciclo circadiano normal está invertido a diferencia de la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial<sup>42</sup>. Sin embargo, a pesar del

aumento observado en la presión arterial, durante la preeclampsia está reducida la perfusión intervéllosa.<sup>14</sup>

## **C. VOLUMEN SANGUÍNEO Y GASTO CARDÍACO**

### **I. Embarazo normal**

La gestación condiciona la retención de aproximadamente 7 l de agua. El volumen sanguíneo aumenta a partir de la vigésima semana. El volumen minuto o gasto cardíaco (GC) aumenta del 30 al 50 % a partir de la semana 6, llega a un máximo entre la 16 y la 28 y disminuye después de la 30. La frecuencia cardíaca (FC) manifiesta un aumento proporcional de 20 lat/min en tanto que el flujo sanguíneo del útero a término alcanza un volumen de hasta 1 litro/min<sup>(7,48)</sup>.

### **II. Preeclampsia o HIE.**

En las personas que sufren este padecimiento, las cifras tanto del gasto cardíaco como de la presión capilar pulmonar en cuña (PCWP) son bajas, en tanto que la resistencia vascular periférica está elevada al compararse con embarazadas sanas<sup>(41,103)</sup>. Además, se reporta hemoconcentración en estas enfermas<sup>41</sup>.

Sin embargo, estas pacientes pueden mostrar vasodilatación periférica significativa a pesar de la vasoconstricción que ocasiona el aumento en la tensión arterial.

Durante la gestación, aumenta el volumen circulante y por tanto el gasto cardíaco, pero disminuye la resistencia periférica. Por otro lado, de acuerdo con algunos estudios<sup>53</sup> la

expansión del volumen efectivo es significativamente menor en las mujeres preeclámpicas, además de que está aumentada la permeabilidad microvascular<sup>53</sup>

Sin embargo, Zemel y cols<sup>28</sup>, no encuentran diferencias en el gasto cardíaco entre mujeres con PE y normales. Estos autores plantean la posibilidad de que el aumento de la resistencia vascular sea la primera anomalía en la preeclampsia. Como sucede durante el embarazo normal, durante el embarazo que cursa con preeclampsia el aumento del gasto cardíaco como efecto hemodinámico inicial con vasodilatación compensatoria mantendría baja la TA y, posteriormente, el gasto elevado se transformaría en aumento en la resistencia. Sin embargo, esta observación no concuerda con el hecho de que los embarazos que se complicarán más tarde con PE presentan desde etapas iniciales alta reactividad a la angiotensina II.

Otra de las modificaciones observadas y que puede repercutir en el volumen sanguíneo es la reducción de la presión coloidoncótica en la preeclampsia severa que se acentúa en el período post-parto<sup>48</sup>.

## **D. PRODUCCION DE SUSTANCIAS POR LOS VASOS SANGUINEOS**

### **I. Embarazo Normal.**

Son pocos los estudios enfocados a resolver los mecanismos involucrados en los cambios vasculares durante el embarazo. Algunos autores sustentan la posibilidad de que exista un aumento en la síntesis de prostaciclina o de NO por los vasos sanguíneos durante el embarazo<sup>45,110,112</sup>. Otros estudios proponen que los fenómenos vasculares del embarazo están relacionados con aumento en la sensibilidad al NO<sup>44,111</sup>.

## II. Preeclampsia.

Se ha reportado una producción disminuida de Acetilcolina (ACh) en los vasos fetales y aumento en la generación de trombina en pacientes con PE al compararlos con la producción de los vasos de embarazadas normales<sup>42</sup>. El desbalance entre la producción de tromboxano y prostaciclina, a favor del primero, observado en este padecimiento, puede atribuirse al menos en parte, a la disfunción del endotelio vascular. Finalmente, la fibronectina plasmática (marcador bioquímico de daño endotelial) está aumentada en la PE<sup>78</sup>. No existen datos de que la producción de óxido nítrico disminuya en la PE.

## E. TONO VASCULAR

### I. Embarazo normal

Una observación muy interesante es que durante el embarazo las mujeres manifiestan cierta refractariedad a los agentes presores como la angiotensina II<sup>51,52</sup>. Al parecer, la disminución en la respuesta vascular a la angiotensina II en la gestación, no depende de que se altere su concentración circulante sino de la modificación de la capacidad de respuesta (aumento en la refractariedad) del músculo liso vascular<sup>14</sup>. Las prostaglandinas parecen ser críticas para este estado refractario, ya que puede abolirse con indometacina o aspirina (sin embargo también se ha inhibido con 5 alfa dihidroprogesterona o con teofilina lo que indica que el mecanismo utilizado puede ser más general a nivel de un segundo mensajero como el AMPc)<sup>14</sup>. Paradójicamente, se ha observado en varios estudios clínicos que la aspirina puede reducir el riesgo de HIE, esto puede explicarse en parte en función de la dosis utilizada<sup>104</sup>.

### II. Preeclampsia o HIE.

Las embarazadas que finalmente desarrollarán preeclampsia pierden progresivamente la refractariedad a la angiotensina II característica de las embarazadas normales<sup>7,52</sup>, presentando una respuesta similar a la de las mujeres fuera de la gestación. Este efecto puede observarse tempranamente entre la semana 18 a la 22 de la gestación.

En efecto, el tono vascular de las mujeres con PE ó HIE está aumentado<sup>14</sup> y no presentan (o presentan en menor grado) la disminución normal de la resistencia vascular sistémica del embarazo. Esto ocurre a pesar de que la concentración de factor auricular natriurético (FAN) conocido por sus propiedades vasorelajantes es mayor en estas enfermas. Esto puede implicar que durante la PE disminuye la sensibilidad al FAN endógeno, ya que la densidad de los receptores al FAN varía inversamente a su concentración, es decir, es posible que se esté observando una regulación descendente de receptores<sup>53</sup>.

Un estudio muy interesante realizado en arterias epigástricas humanas "in- vitro", permitió observar que durante la preeclampsia está aumentada significativamente la sensibilidad al  $\text{CaCl}_2$  así como la respuesta contráctil máxima a este agente<sup>72</sup>.

## **F. FUNCIONAMIENTO RENAL**

### **I. Embarazo normal**

Desde el inicio del segundo trimestre de la gestación, y simultáneamente a la disminución de la TA, se observa que aumenta la tasa de filtración glomerular (TFG), hasta un máximo del 50% por arriba de los valores de mujeres no embarazadas. Este valor regresa al basal durante el noveno mes de gestación, aunque sigue por arriba de los niveles de las no embarazadas. También

aumenta el flujo plasmático renal (FPR) en las embarazadas, y, por tanto, se reducen los valores normales de nitrógeno de urea y de creatinina sanguíneos (en promedio 8 mg/dl y 0.46 mg/dl respectivamente). El aclaramiento (Cl) de creatinina en el embarazo es de 120-150 ml/min vs 100 ml/min de las no embarazadas.

La función renal en la gestación aumenta en decúbito supino y disminuye en posición de pie. La función cardíaca y renal aumenta en decubito supino<sup>48</sup>

## **II. Preeclampsia ó HIE**

La preeclampsia se acompaña de disminución en el FPR (20%) y la TFG (25-50%) con respecto al embarazo sano, y también se reduce la fracción de filtración. A pesar de esto, el aclaramiento de creatinina sigue siendo igual o mayor que en las no embarazadas<sup>41</sup>. Disminuye la habilidad para excretar sodio, evento que puede estar relacionado con el incremento en la presión arterial.<sup>41</sup>

## **G. BIOQUIMICOS (Datos de laboratorio)**

### **I. Embarazo sano**

Durante el embarazo aumenta la concentración sanguínea de colesterol y los triglicéridos; aunque aumenta la producción de eritrocitos, disminuyen las cifras de hematocrito (Hto), hemoglobina (Hb) y glóbulos rojos (GR) por el aumento del volumen circulante (anemia aparente). La Hb en promedio es de 12 g. Los hematíes aumentan aproximadamente en un 25% pero la Hb disminuye por dilución. Es interesante notar que la cuenta de neutrófilos aumenta.

Las globulinas gamma y beta disminuyen en el primer trimestre de la gestación, pero ascienden al final<sup>3</sup>. El fibrinógeno se eleva al inicio, llega a un máximo y disminuye al final del embarazo<sup>49</sup>.

## II. Preeclampsia o HIE

Son múltiples los trastornos en las pruebas de laboratorio que se detectan durante este padecimiento al compararlos con el embarazo sano.

El hallazgo de laboratorio patognomónico de la PE es sin duda la proteinuria, que denota afección renal.

Por otro lado, aumenta la concentración de algunos indicadores de actividad plaquetaria como la fibronectina<sup>105</sup>, y de la actividad mitogénica semanas antes de que se manifieste el padecimiento<sup>11,67</sup>.

Varios autores proponen que existe una relación entre la PE y la hiperuricemia<sup>55</sup>, aunque también se ha reportado aumento de la concentración sanguínea del ácido urico en embarazos normales o en aquellas mujeres cuyos hijos manifestaron retardo en el desarrollo<sup>37</sup>. Un hallazgo muy interesante es el de valores séricos de hierro "muy elevados" durante la PE vs el embarazo normal<sup>58</sup>, este aumento puede atribuirse a la presencia de hemólisis, detención de la eritropoiesis inducida por vasoespasmo en médula ósea y liberación de hierro de sitios de depósito. La presencia en la circulación de hierro en cantidades aumentadas puede relacionarse con la aparición de radicales libres y a su vez, el hierro es capaz de favorecer la aparición de especies altamente reactivas de oxígeno como es el caso del radical hidroxilo.

Por otra parte, se ha reportado aumento en los niveles plasmáticos de antitrombina III, ion calcio, así como de factores tipo ouabaina.<sup>41</sup>

Los aumentos en la concentración sérica del ácido úrico y del calcio iónico quizá puedan relacionarse con la disminución de la excreción urinaria de calcio y de urato observadas durante la enfermedad. Estos cambios a su vez se atribuyen al aumento en la absorción tubular proximal de calcio y sodio debido a la disminución del volumen plasmático.<sup>7</sup> Resulta interesante hacer aquí la observación de que existe la posibilidad de que el aumento en la concentración de ácido úrico observada tenga relación con el incremento en la producción de radicales libres de oxígeno mediante la enzima xantino-oxidasa (ver mas adelante)

## **H. PLAQUETAS y COAGULACION, ERITROCITOS**

### **I. Embarazo normal.**

Algunos trabajos sustentan que durante el embarazo normal se reduce la cuenta plaquetaria, aumentan los agregados y existe hipoagregabilidad in vitro<sup>59</sup>, lo que da la impresión de un consumo de plaquetas por la activación de las mismas.

### **II. Preeclampsia o HIE**

Si bien en el embarazo sano parece haber consumo de plaquetas, son múltiples las alteraciones descritas en estos elementos formes durante la PE. Así, Zemel y cols<sup>8</sup>, observaron que la incubación de plaquetas en presencia Arg-Vasopresina ocasiona un aumento en la concentración intraplaquetaria de calcio. Las plaquetas obtenidas de mujeres embarazadas que semanas después

manifestarán preeclampsia, muestran, desde el primer trimestre, una respuesta incrementada a la arg-vasopresina, en contraste con la respuesta observada en las plaquetas de mujeres que cursarán con un embarazo sano. Se cree que esto se debe a un aumento en la sensibilidad al péptido.

Aunque la actividad plaquetaria parece aumentarse normalmente en el embarazo, se han encontrado varios indicadores de que la activación plaquetaria está aún mas incrementada durante la PE: existe trombocitopenia en el 25% de las pacientes, (las plaquetas disminuyen hasta 7 semanas antes del parto)<sup>37</sup> y la beta tromboglobulina (liberada durante la agregación plaquetaria) se encuentra elevada<sup>37,56,57</sup> quizás de manera intermitente.

Simultáneamente y probablemente como consecuencia de la activación de las plaquetas, en las mujeres con PE existe, como ya se comentó, daño endotelial, que conduce a la activación de la cascada de la coagulación y del sistema fibrinolítico<sup>27</sup>. La fibronectina, considerado un marcador del daño endotelial pero que también refleja el grado de activación plaquetaria, se eleva desde el 1er trimestre y disminuye 24-48 h después del parto, por lo que se le considera un marcador fidedigno de la PE<sup>27</sup>

Un hallazgo específico en los eritrocitos es que la actividad de Na-K ATPasa en la membrana de estas células es menor en mujeres con HIE ó PE que en la de los eritrocitos de embarazadas normales<sup>60</sup>

## **I. SUSTANCIAS EN PLASMA. Sustancias vasoactivas.**

### **I. Embarazo normal**

Durante la gestación aumentan las concentraciones de renina, del sustrato de renina y de angiotensina II<sup>14</sup>. Según Ferris<sup>7</sup>, las concentraciones plasmáticas de angiotensina II son de 2 a 3 veces más altas en mujeres embarazadas comparadas con mujeres no embarazadas. Es posible que el exceso de Angiotensina II se genere en placenta<sup>14</sup>. También se han encontrado incrementos en las concentraciones de prostaciclina y de tromboxano A<sub>2</sub>, así como la excreción de 6 keto PGF 1 alfa. Aunque la excreción de este metabolito también aumenta en el pseudembarazo, no lo hace como consecuencia de la administración de estrógenos<sup>(14)</sup>, lo que significa que el aumento no depende de la presencia de esta hormona.

## **II. Preeclampsia o HIE**

A pesar del característico aumento en la presión arterial, y en contraste con las embarazadas sanas, las concentraciones de renina y de angiotensina II se encuentran disminuídas en las enfermas de PE<sup>(53,14)</sup> ya que el sistema renina-angiotensina-aldosterona está deprimido. Posiblemente estos hallazgos se relacionen con el aumento en las concentraciones de FAN, sustancia que inhibe la liberación de renina<sup>53</sup>. En efecto, hace ya varios años se demostró que los sujetos más sensibles a la infusión de AII mostraban menor actividad plasmática de renina, y, de manera inversa, los menos sensibles tuvieron mayor actividad de renina<sup>106</sup>.

Existe también alguna evidencia de que las catecolaminas séricas pueden estar aumentadas durante la PE<sup>(63,69)</sup>. Aunque también se han encontrado incrementos en las concentraciones de catecolaminas intraplaquetarias sin modificaciones en las concentraciones plasmáticas.<sup>70</sup>

Si bien existe un aumento general en la producción de eicosanoides durante el embarazo, la cantidad de los metabolitos del ácido araquidónico parece incrementarse aún más en la preeclampsia, pero con un evidente desbalance hacia el TXA<sub>2</sub> con respecto a la prostaciclina<sup>34</sup>. Así, por ejemplo, se ha visto que durante la PE hay disminución de la concentración de prostaciclina, decremento que resulta más notable en el feto que en la madre<sup>62</sup>.

También se ha especulado sobre la posible existencia de una sustancia vasopresora producida por la placenta en el suero de estas enfermas. Así, Roberts<sup>10</sup>, afirma que durante la PE se libera *un agente* en la sangre que daña las células endoteliales, condición que favorece la liberación de agentes vasoactivos. Sin embargo, y si bien se han postulado varias, investigaciones posteriores no han podido identificar el origen ni las características de dicho agente.

Otros grupos han demostrado que el suero de mujeres con HIE produce efectos vasoactivos "in vitro" o cuando es infundido a sujetos normales<sup>64,65</sup>. También, el suero de estas enfermas ha incrementado la sensibilidad a la angiotensina II y a la noradrenalina de arterias de conejo sin afectar la respuesta relajante dependiente del endotelio a la acetilcolina<sup>68</sup>. Por otro lado, se le ha descrito actividad mitogénica<sup>67</sup> y se ha visto que la transfusión de intercambio mejora algunas manifestaciones de la enfermedad<sup>66</sup>.

En la preeclampsia se describen también aumentos en sustancias vasoactivas como la endotelina y los epóxidos derivados del ácido araquidónico.

## **J. OTROS**

### **I. Embarazo normal.**

Dentro de diversas modificaciones observadas en el embarazo, se ven aumentados: el volumen de ventilación y el pH plasmático, la unión de las hormonas a proteínas, la función tiroidea, la concentración de hormonas suprarrenales, glucocorticoides, estrógenos y progesterona así como la necesidad de insulina<sup>49</sup>. Al parecer el embarazo condiciona cierto antagonismo a la insulina<sup>7</sup>

### **II: Preeclampsia.**

Algunos estudios sugieren que hay aumento en la permeabilidad al sodio, pero las concentraciones intracelulares este ion permanecen estables.<sup>71</sup>

En esta enfermedad se acentúa el antagonismo a la insulina propio del embarazo lo que se cree puede repercutir en la tensión arterial así como en la función endotelial<sup>7</sup>.

## **K. CAMBIOS MORFOLOGICOS**

### **I. Embarazo normal.**

Las arterias espirales del sitio de implantación placentaria aumentan su diámetro por lo menos cuatro veces y pierden sus componentes musculares y elásticos. Estos cambios se extienden a

través de la decidua y hasta la porción miometrial del vaso y están completamente establecidos alrededor de la semana 18 a 20 de la gestación <sup>22</sup>

## II. Preeclampsia.

Los cambios descritos para el embarazo normal no se extienden mas allá de su porción decidual y algunos vasos no presentan ninguno de los cambios normales. Además, algunos vasos están ocluidos con material fibrinoide y exhiben invasión de células espumosas adyacentes, hallazgo similar al observado cuando se presenta rechazo de injertos y que se conoce con el término "aterosis"<sup>(11,17)</sup>.

## IV. PARTICIPACIÓN DEL FACTOR RELAJANTE DERIVADO DEL ENDOTELIO

### (FRDE)

Como se mencionó anteriormente, durante el embarazo aumenta considerablemente el volumen circulante y el gasto cardíaco. Sin embargo, las cifras de presión arterial no sólo no aumentan sino que presentan una ligera disminución. En efecto, durante la gravidez se presenta vasodilatación y disminución de la resistencia periférica<sup>107-108</sup> así como una disminución característica en la sensibilidad a diversos agentes vasoconstrictores (angiotensina II, noradrenalina).

Aunque son pocos los estudios realizados en este campo, se cree que puede atribuirse al óxido nítrico una participación importante en la vasodilatación que acompaña al embarazo<sup>42</sup>, ya que como es bien sabido, la producción basal de FRDE (u óxido nítrico) parece jugar un papel determinante en la regulación basal del tono vascular<sup>109</sup>.

La información disponible en relación con la producción de óxido nítrico durante el embarazo no es concluyente. Algunos estudios apuntan hacia la posibilidad de que la síntesis del factor esté incrementada,<sup>(45,110,112)</sup> en tanto que otros,<sup>(44,111)</sup> proponen que se presenta un aumento en la sensibilidad al mismo. Se han encontrado niveles aumentados tanto plasmáticos como de excreción urinaria de monofosfato cíclico de 3'5'guanina (GMPc) durante la gestación<sup>110</sup>, pero la administración de análogos de la arginina -inhibidores de la síntesis de óxido nítrico- a ratas Wistar embarazadas no produce un aumento mayor en la presión arterial que el observado en ratas no embarazadas<sup>(48,111)</sup>. Sin embargo, resulta particularmente interesante que el aumento es significativamente mayor cuando estos fármacos se administran a ratas embarazadas espontáneamente hipertensas<sup>111</sup>.

También resulta de interés la observación de que el embarazo reduce la sensibilidad a vasorelajantes como el nitroprusiato de sodio. Este efecto se ha atribuido a que la liberación basal aumentada del FRDE ocasione una regulación descendente de receptores. Aortas obtenidas de ratas embarazadas respondieron a la acetilcolina de manera semejante a los de animales no embarazados, pero la respuesta al nitroprusiato fue menor en los vasos de ratas embarazadas comparadas con arterias de ratas en post-parto<sup>112</sup>. Los resultados no se modificaron con el uso de indometacina o de N-monometil-L-arginina (0.1 mmol/L).

Al comparar las arterias uterina y carótida aisladas de cobayos hembras embarazadas se observó reducción a la relajación inducidas por el nitroprusiato en las arterias uterinas pero no en las carótidas. Ambas arterias mostraron sensibilidad disminuida a la noradrenalina y aumento en la relajación producida por acetilcolina pero no por el ionóforo A23187 (dos sustancias capaces de

inducir la síntesis de óxido nítrico)<sup>45</sup> esto sugiere que está involucrado un fenómeno mediado por receptor. La N-mono-metil-L-arginina mejoró las respuestas de ambas arterias a la noradrenalina (tanto en animales gestantes como no gestantes) y revirtió totalmente la inhibición de la potencia de la noradrenalina en las arterias uterinas de animales gestantes comparados con animales no-gestantes. Los autores concluyen que la alteración en la respuesta a la noradrenalina es dependiente de aumento en la concentración de óxido nítrico, y que este efecto es más acentuado en la arteria uterina que en la carótida.

Por otro lado, se ha encontrado que durante el embarazo la arteria uterina de cobayo presenta disminución de la sensibilidad al tromboxano, sin embargo este fenómeno no se observa en la arteria carótida<sup>113</sup>. Se involucra en esta respuesta a un factor relajante derivado del endotelio y a un factor contráctil sensible a indometacina, ya que la N-nitro-L-arginina aumentó la sensibilidad en tanto que la indometacina la redujo en todos los grupos. Los vasos desnudos de endotelio aumentaron su sensibilidad y respuesta máxima al análogo del tromboxano, efecto que fue prevenido con indometacina<sup>47</sup>.

Existe muy poca información sobre la reactividad vascular de enfermas con preeclampsia. Un estudio interesante es el realizado en arterias humanas disecadas a partir de biopsias de grasa subcutánea obtenidas durante operaciones cesáreas. Los vasos de mujeres con preeclampsia presentaron disminución de la relajación producida por acetilcolina (dependiente de endotelio) pero no de la producida por nitroprusiato de sodio (independiente de endotelio) al compararlos con vasos de embarazadas sanas<sup>116</sup>.

### Vasos placentarios.

Myatt y cols <sup>114</sup> encontraron que el árbol vascular placentario a semejanza de la mayoría de los vasos, tiene la capacidad de generar y responder al óxido nítrico.

Los vasos placentarios humanos en la preeclampsia, parecen no afectarse por el aumento de sensibilidad a vasoconstrictores o por la disminución de sensibilidad a vasorelajantes, pero si demuestran aumento en las oscilaciones contráctiles espontáneas. Estas últimas son sensibles a indometacina o a ac. nordihidroguayaretico <sup>115</sup>.

## **V. PARTICIPACION DE LAS ESPECIES REACTIVAS DE OXIGENO LIBERADAS POR NEUTROFILOS Y PLAQUETAS. DAÑO ENDOTELIAL.**

La isquemia, el estímulo friccional circulatorio ("shear stress") y el estiramiento cíclico al que se ven sometidos el tejido uterino y placentario durante el embarazo son algunos de los estímulos que pueden dar origen a los cambios vasculares observados en este período cuyo desbalance patológico puede asociarse con el desarrollo de la preeclampsia.

Así es, las plaquetas y los neutrófilos no se adhieren normalmente al endotelio vascular a menos que sus características basales hayan sido modificadas. Las células endoteliales a su vez son capaces de mantener a las plaquetas en un estado de reposo liberando continuamente mediadores antiagregantes como el óxido nítrico y la prostaciclina, y formando antioxidantes fisiológicos como la superoxidodismutasa (SOD) extracelular <sup>122</sup>. La síntesis y liberación de estos mediadores puede

alterarse por la presencia de radicales libres o por los productos de las reacciones con radicales libres durante la lipoperoxidación como son los hidroperóxidos lipídicos.

Las células endoteliales son particularmente sensibles al estrés oxidativo debido a su baja actividad antioxidante, a su elevada concentración de hierro ferritina, a su contenido en ácidos grasos poliinsaturados así como a que están expuestas a las altas tensiones de oxígeno de la sangre arterial.

Por ejemplo, el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) a concentraciones menores de 3  $\mu M$  estimula a la ciclooxigenasa y aumenta la síntesis de prostaciclina, mientras que concentraciones más altas inhiben a la enzima<sup>124</sup>. En vista de que este efecto se inhibe con ácido úrico o manitol, es probable que se deba a la generación de radicales hidroxilo  $OH$ .

Los radicales libres destruyen más rápidamente la sintetasa de prostaciclina que la de tromboxano<sup>125</sup>. Por lo tanto, cuando se encuentran presentes altas concentraciones de radicales libres, se altera el balance entre la producción de prostaciclina por el endotelio vascular y de tromboxano  $A_2$  por las plaquetas a favor de este último. Existe evidencia de que la superoxidodismutasa (SOD) encapsulada en liposomas protege contra el daño producido por radicales libres al endotelio vascular<sup>126</sup>. Además, la SOD mejora los efectos antiagregantes del activador del plasminógeno tisular en un modelo de trombosis coronaria en el que se produjo exceso de reactividad plaquetaria por aumento en la formación de anión superóxido ( $O_2^-$ ) y liberación reducida de óxido nítrico<sup>127</sup>.

Por otro lado, el óxido nítrico puede sintetizarse por el endotelio vascular en respuesta tanto a sustancias endógenas como a factores físicos como el estímulo friccional circulatorio o presión

pulsátil<sup>128</sup>. La actividad biológica del NO se ve limitada por las concentraciones extracelulares de anión superóxido ( $O_2^-$ ), por hemoglobina o por  $Fe^{++}$ . En consecuencia, los removedores de  $O_2^-$ , como la SOD o el citocromo c, aumentan la estabilidad del óxido nítrico<sup>129</sup>. Hay evidencia de que la actividad biológica del NO también puede verse limitada por la formación intracelular de  $O_2^-$ . Así, la inhibición de la SOD intracelular en células endoteliales (usando dietilditio-carbonato) resulta en la reducción de la liberación de óxido nítrico por estas células.<sup>130</sup>

A su vez, el NO puede constituir una barrera química a los efectos citotóxicos del anión superóxido, ya que reacciona con éste para formar nitritos inactivos y por lo tanto puede considerarse como un atrapador de radicales libres. De este modo, de acuerdo con Salvemini<sup>122</sup>, el balance entre estos dos radicales define si su liberación conjunta resulta en un efecto fisiológico o patológico. Adicionalmente, debe considerarse que existen evidencias de que el daño al endotelio vascular por radicales libres al disminuir la producción de óxido nítrico y prostaciclina facilita la activación de las plaquetas. Así, es probable que la generación del anión superóxido durante la reperfusión de tejido isquémico resulte en daño a las células endoteliales<sup>131,132</sup>. Por tanto, la liberación del anión superóxido favorece la adhesión y agregación plaquetaria por un efecto directo o indirectamente alterando la síntesis de óxido nítrico. El  $O_2^-$  además aumenta la liberación de serotonina plaquetaria.<sup>122</sup>

Los neutrófilos también parecen participar en estos eventos. Estas células pueden ser una fuente importante de NO y de esta manera inhibir la agregación plaquetaria. Dicha inhibición es

potenciada por SOD<sup>133</sup> y pudiera representar una forma de atenuar el aumento de la reactividad plaquetaria característica de varias enfermedades cardiovasculares por los neutrófilos.

Se ha postulado la participación de las especies reactivas de oxígeno en el daño microvascular y parenquimatoso asociado a la reperfusión de tejidos isquémicos<sup>134</sup>. Así, la xantina oxidasa citosólica parece constituir una fuente importante de especies reactivas de oxígeno en tejidos post-isquémicos. Se propone<sup>135</sup> que el estrés hipóxico inicia la conversión de xantina deshidrogenasa (XD) a xantina oxidasa (XO) y promueve el catabolismo de ATP para producir hipoxantina. Cuando el oxígeno se reintroduce en la reperfusión, reacciona con la hipoxantina y la xantina oxidasa para producir una explosión del anión superóxido y peróxido de hidrógeno que, en la presencia de  $Fe^{2+}$ , forman el anión hidroxilo el cual parece mediar el daño microvascular. Varios investigadores han observado que el alopurinol protege contra el daño producido por isquemia-reperfusión aún en los tejidos que tienen niveles casi no detectables de xantina oxidasa<sup>134</sup>. Es posible que niveles tisulares bajos (2 mU/mL) de la enzima basten para producir suficientes oxidantes para ocasionar el daño. Usando técnicas de inmunolocalización, se ha encontrado que esta enzima predomina en el citoplasma de células epiteliales que secretan leche y primordialmente en las células endoteliales de los capilares<sup>136</sup>.

Los oxidantes producidos inicialmente por esta enzima, pueden secundariamente reclutar y activar granulocitos y plaquetas capaces a su vez de liberar eicosanoides, autacoides, proteasas, radicales libres y citocinas además de activar el complemento. Existen estudios que demuestran que la prevención de la adhesión de los neutrófilos al endotelio vascular tienen un efecto

similar a la eliminación de estas células en la prevención del daño microvascular por isquemia-reperfusión<sup>134</sup> lo cual sugiere que los neutrófilos deben adherirse al endotelio para mediar el daño. Esta observación es muy importante considerando que recientemente se ha descrito que los fármacos del grupo de la aspirina son capaces de prevenir la adhesión de los neutrófilos y, además por otro lado, se utilizan para prevenir la preeclampsia.

Por otro lado, una vez que se activan los neutrófilos, generan al anión superóxido y peróxido de hidrógeno mediante el sistema NADPH oxidasa. Estas especies reactivas de oxígeno son relativamente inocuas, pero en la presencia de hierro endotelial, tienen el potencial de generar el radical hidroxilo (OH) un potente oxidante, que causa daño en el microambiente de la interfase de adhesión entre el neutrófilo y la superficie endotelial o dentro de la célula. Este mecanismo pudiera ser fundamental para cerrar un círculo de daño.

Además de estas fuentes de radicales libres, debe considerarse su formación por una vía dependiente de ácido araquidónico, en especial en tejidos que constituyen una rica fuente de células endoteliales. Las peroxidasas son enzimas que catalizan la oxidación de un donador de electrones por peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). Se ha pensado que la prostaglandina sintetasa puede ser una fuente importante de radicales superóxido, de peróxido de hidrógeno e hidroxilo. Esta enzima es una hemoproteína con dos actividades enzimáticas: oxida el ácido araquidónico al hidroperóxido  $PGG_2$ , vía la ciclooxigenasa, y peroxida la  $PGG_2$  en  $PGH_2$  vía su actividad de *hidroperoxi-peroxidasa*. Kontos y cols. demostraron que la adición de araquidonato y NADPH a la prostaglandina sintetasa produce una explosión de anión superóxido<sup>(137, 138)</sup>. Este mismo grupo observó que en modelos de daño cerebral

ocasionado por hipertensión aguda, percusión con fluidos o mediante la aplicación tópica de araquidonato en los cerebros de gatos anestesiados, se genera localmente  $O_2$ .

## RELACION ENTRE LAS CIFRAS DE HEMOGLOBINA Y LA INCIDENCIA DE PREECLAMPSIA.

Las múltiples formas oxidadas y reducidas de las especies del óxido nítrico y los estados de oxidación del hierro sugieren una enorme número de interacciones posibles. El óxido nítrico reacciona rápidamente con la hemoglobina unida al oxígeno para formar la correspondiente meta hemoproteína y nitrato. La unión reversible del óxido nítrico al hierro de hemoproteínas reducidas es una interacción bien establecida que resulta en la formación del complejo Hemo-Óxido nítrico. Muchos de estos complejos hemoproteína óxido nítrico han sido objeto de un detallado estudio espectroscópico para el mejor conocimiento de la función Hemo y la unión al ligando. Sin embargo estas especies son generalmente muy inestables en la presencia de óxido nítrico y han sido realizados pocos trabajos para caracterizar el mecanismo involucrado en su descomposición. Los complejos del Hemo-óxido nítrico derivados de hemoproteínas no identificadas, han sido detectadas, más que de hemoglobina en tejido tumoral. Además el óxido nítrico tiene un potencial para modular la lipoperoxidación, efecto asociado a hemoproteínas, tanto de manera estimulatoria como inhibitoria. Este proceso puede ser importante en células con elevados niveles de hemoproteínas tales como eritrocitos, el músculo esquelético y el músculo cardíaco durante condiciones patológicas asociadas con hemólisis o alteraciones en el control redox de hemoproteínas, donde hay evidencia también de que el óxido nítrico puede participar en la liberación de hierro de sus formas almacenadas unidas a tejidos. El óxido nítrico se sabe también que inhibe enzimas celulares clave con complejos hierro-sulfhidrilos y causa la liberación de moléculas de bajo peso molecular de hierro-óxido nítrico-sulfhidrilo. Estos complejos fueron observados en tejido hepático expuestos a carcinógenos o nitratos. La formación y liberación de complejos hierro-óxido nítrico-sulfhidrilo puede ser una indicación sencilla de generación de

óxido nítrico y contribuyen a procesos regulatorios fisiológicos debido a que estos son liberados por la estimulación de receptores membranales del endotelio.

A bajas concentraciones, el óxido nítrico reacciona con el hierro de las hemoproteínas para facilitar muchas de sus acciones biológicas, por ejemplo la activación enzimática de GMPc y La COX. Por otro lado se ha observado que el óxido nítrico inhibe a otras hemoproteínas involucradas en la síntesis de mediadores bioactivos, o eventos de que activan señales celulares redox; que incluyen al Cyt-P450, lipooxigenasas, Tromboxano sintetasa, catalasas y peroxidases. La hemoglobina en las células rojas desactiva al óxido nítrico.

Finalmente el óxido nítrico parece tener un papel regulatorio en la producción de metabolitos biológicamente activos del ácido araquidónico.

## HIPOTESIS

1) Ocurren cambios fisiológicos impresionantes durante el embarazo en general y en el sistema cardiovascular en particular. Existe abundante evidencia experimental que sugiere que el óxido nítrico se encuentra aumentado durante el embarazo probablemente asociado al ambiente hormonal y que adicionalmente, participa de forma relevante en el mantenimiento de cifras estables de presión arterial durante el embarazo, además de jugar un papel destacado en la resistencia a vasoconstrictores observada durante este período fisiológico. Por otro lado, se ha demostrado que las acciones de óxido nítrico pueden antagonizarse por la presencia de moléculas como la hemoglobina y particularmente, el fierro puede favorecer la aparición de especies mas reactivas y por tanto tóxicas del óxido nítrico. Por lo tanto suponemos que el embarazo complicado con preeclampsia puede asociarse a niveles mas altos de hemoglobina evento que puede asociarse a la fisiopatología de este padecimiento al inhibir las acciones vasodilatadoras del óxido nítrico.

2) La toxemia es una enfermedad que no tiene una etiología definida, sin embargo, existen teorías que plantean un trastorno inmunológico como base para el desarrollo de los cambios ya conocidos en esta enfermedad. Debido a que los macrófagos placentarios son células fuertemente vinculadas con el estado inmunológico del individuo, surge la inquietud de comprobar si ante el desarrollo de toxemia, con las alteraciones inmunológicas que se suscitan, los macrófagos tisulares placentarios (histiocitos) disminuyen en cantidad, como una evidencia morfológica de inmunosupresión tisular.

## OBJETIVOS

- 1) Demostrar que la preeclampsia se asocia a cifras elevadas de hemoglobina y Hto en un grupo de pacientes mexicanas derechohabientes del ISSSTE.
- 2) Demostrar que existen alteraciones cuantitativas de los histiocitos en tejido placentario de pacientes toxémicas.

## MATERIAL Y METODOS

1. Estudio retrospectivo de la concentración de hemoglobina y hematocrito en pacientes embarazadas sanas vs preeclámpicas.
2. MATERIAL:
3. El estudio está realizado en el Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE, los datos obtenidos fueron recabados del registro de pacientes que ingresan al servicio de obstetricia a través del servicio de urgencias Tocoquirúrgicas, comprendidos en el periodo de enero de 96

a enero de 98 de un total de 3546 pacientes embarazadas se presentó un total de 117 pacientes con embarazo complicado con preeclampsia (3.29%).

- 4 . Se incluyeron un total de 107 pacientes embarazadas del tercer trimestre complidas con preeclampsia. Los 13 pacientes restantes se excluyeron por no encontrarse el expediente. Se tomó al azar un total de 104 pacientes con embarazo normoevolutivo del tercer trimestre.
- 5 . La toma de la presión arterial fué realizada en el consultorio de Urgencias Tocoquirurgicas con la pacientes en decúbito dorsal en el brazo derecho con un esfigmo manometro de mercurio marca Adex y corroborada en la sala de labor en varias ocasiones. el valor de referencia normal fué tomado de 120/70 mmHg.
- 6 . Los exámenes de laboratorio de hemoglobina, hematocrito y plaquetas fué realizado en el boratorio del hospital con un aparato Coulter J.T. para la hemoglobina con técnica de cianometahemoglobina, y para las plaquetas por conteo en el mismo aparato. Los valores de referencia son para la hemoglobina de 12-16 g/dl, para el hematocrito de 37 a 47 %, y para las plaquetas de 130mil a 400 mil.
- 7 . En todos los casos la edad gestacional fué estimada apartir del último período menstrual y en el caso de las pacientes preeclamticas fué corroborada con USG obstétrico.
- 8 . En el estudio se incluyeron en las pacientes que cumplían con el diagnóstico de preeclampsia y se excluyeron a las pacientes con hipertensión arterial sistémica crónica y pacientes con diagnóstico de síndrome de HELLP.

2. Estudio de la concentración de histiocitos por método histológico en placentas de mujeres sanas vs embarazadas.

Se estudiaron en el Hospital Regional 1° de Octubre del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los trabajadores del Estado, en un periodo comprendido de diciembre del 96 a junio del 97, 60 placentas, 30 de ellas de pacientes sin patología y de 30 de pacientes toxémicas. En las pacientes con diagnóstico de toxémia se estableció el diagnóstico con estudios

clínicos y paraclínicos. Se excluyeron pacientes con antecedentes de padecimientos autoinmunes y procesos infecciosos sistémicos o localizados.

Se revisó en la hoja de datos para obtener el peso y dimensiones de la placenta, así como sus características macroscópicas. Posteriormente se revisaron las laminillas y se seleccionaron los bloques de parafina de las zonas que comprendieran placa coriónica. Una vez seleccionado el bloque adecuado en cada placenta, se hicieron cortes de tres micras de grueso, los cuales se sometieron a estudio histoquímico empleando el método de peroxidasa y antiperoxidasa, incubando el tejido en alfa-1 antitripsina, alfa-1 antiqumiotripsina y lisosima. Se empleó además un grupo de treinta placentas control, el material de este grupo se sometió al mismo proceso.

El tejido preparado con los anticuerpos se revisó con microscopía de luz y se realizó cuenta de las células que reaccionaron a los marcadores, usando una lentilla graduada y contando el número de células contenido en cada cuadro y sumando la cantidad retenida en cincuenta cuadros.

## RESULTADOS

1) Como se aprecia en la gráfica número 1 encontramos una diferencia significativa en el cambio de presión arterial tanto de la diastólicas como en la sistólica de las pacientes preeclámpicas con respecto a las pacientes normotensas. En la gráfica número 2 no encontramos diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad de presentación de las pacientes preeclámpicas con respecto a las pacientes normotensas. En la gráfica 3 encontramos una diferencia estadísticamente significativa de presentación de preeclampsia a edad gestacionales más tempranas con respecto a los embarazos normoevolutivos normotensos. En la gráfica número 4 se aprecia que hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la paridad de las pacientes preeclámpicas principalmente primigestas con respecto a las pacientes con embarazo normo evolutivo normo tenso que son multigestas. En la gráfica 5 se aprecia una diferencia estadísticamente significativa con una  $P < 0.0001$  donde las cifras de hemoglobina serica están por arriba de las pacientes preeclámpicas con respecto a las pacientes normotensas. En la gráfica

número 6 se aprecia una diferencia estadísticamente significativa con una  $P < 0.008$  de la elevación del hematocrito de las pacientes preeclámpticas con respecto a las pacientes normotensas. Con respecto a la cuenta de plaquetas no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes preeclámpticas y las pacientes normotensas.

En conclusión se encontró un incremento altamente significativo de las cifras de hemoglobina ( $P < 0.0001$ ) y de hematocrito ( $P < 0.008$ ) en las pacientes preeclámpticas comparada con las pacientes normotensas.

Con respecto al grupo experimental de los histiocitos placentarios encontramos los siguientes resultados:

2) En la gráfica 1 y 3 encontramos los siguientes resultados con respecto a la edad de la gestación en el grupo control fue de treinta y ocho semanas y en el grupo problema de treinta y seis semanas de gestación. En la gráfica número dos se aprecia lo siguientes de las sesenta placentas estudiadas treinta eran de pacientes normales y treinta de pacientes con toxemia. Del segundo grupo estudiado once correspondieron a toxémicas leves y diecinueve a toxémicas severas. La edad de las pacientes en el grupo control y en el grupo problema fue de veintiuno a treinta años. En la gráfica En la gráfica número 4 con respecto a el grado de madurez placentario por ecografía, según el método de Bonilla, en el grupo control fue IV, en la toxemia leve grado tres y en la severa grado IV, de acuerdo con las edades gestacionales que se han mencionado.

El peso de las placentas del grupo problema estuvo entre trescientos y cuatrocientos cincuenta gramos. Y el de las placentas del grupo control entre quinientos y seiscientos cincuenta gramos. En la grafica número 6 con respecto al número de histiocitos encontrados en el grupo control fue en promedio de ocho y en los casos de toxémia leve de cuatro y en los de toxémia severa de uno.

En la gráfica número 5 encontramos los siguientes resultados con respecto a la frecuencia en el peso de los productos de los embarazos en el grupo control fue en promedio de tres mil cien gramos, en el grupo de toxémia leve de tres mil gramos y en la toxina severa de dos mil quinientos gramos.

Análisis estadístico se realiza através de la T de S"tudet.

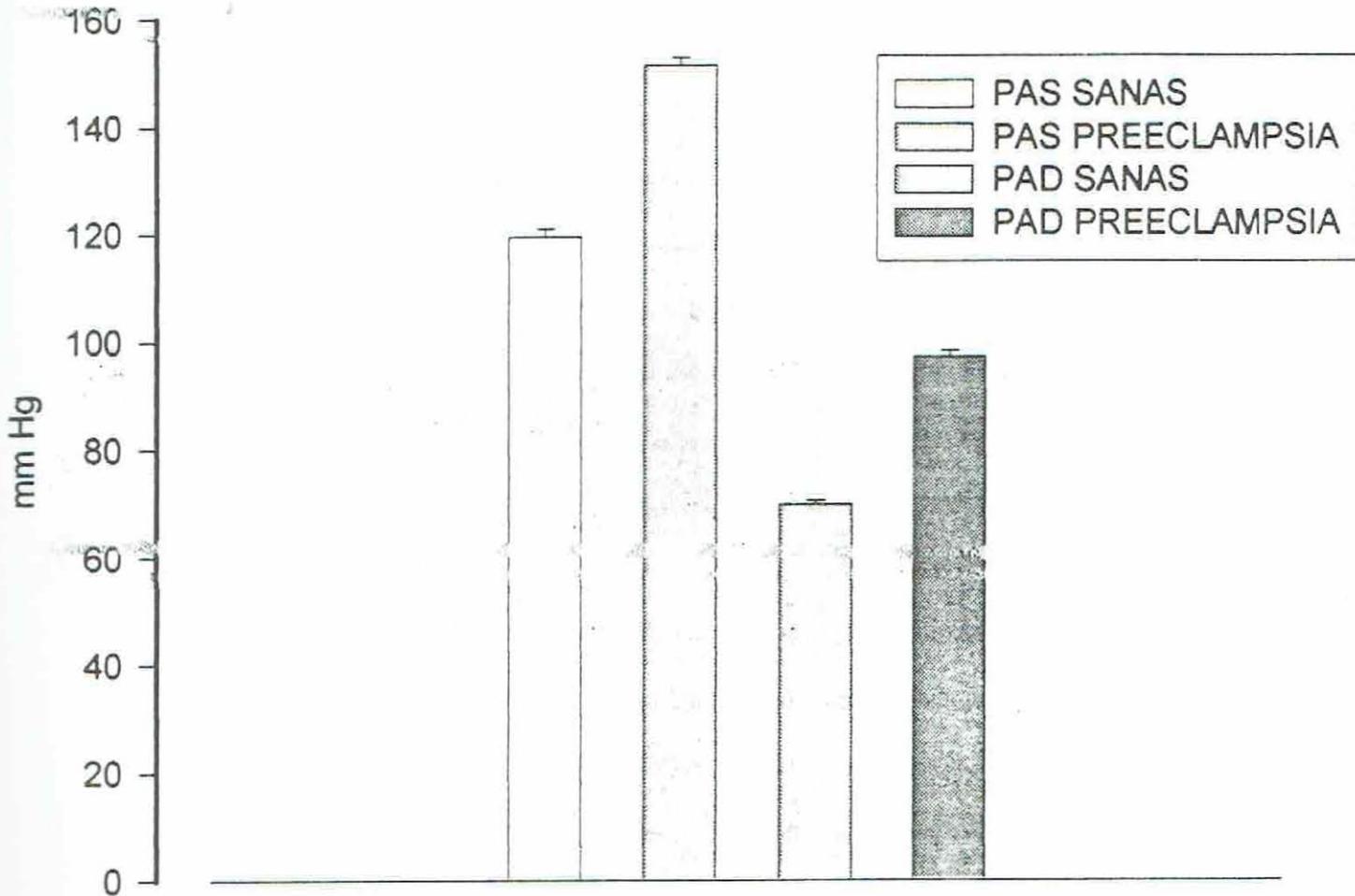
### CONCLUSIONES

1) La comparación de dos grupos de pacientes embarazadas sin diferencias significativas en la edad de las mujeres ni en la edad gestacional, se econtraron diferencias significativas en la concentración de hemoglobina plasmática y de hematócrito en las pacientes que cursan con preeclampsia. Es decir existe una correlación entre las cifras de presión arterial y la concentracion de hemoglobina.

Estos resultados confirman nuestra hipótesis acerca de que un incremento en la cantidad de hemoglobina puede interferir con las acciones vasodilatadoras de las concentraciones elevadas de óxido nítrico encontradas durante el embarazo y sugieren que la hemoconcentración puede ser un factor predisponente para la aparición de preeclampsia, explicando así el incremento en la morbilidad observada para este padecimiento en regiones de mayor altitud como las cordilleras, particularmente en las regiones andinas en donde las cifras de hemoglobina tienden a ser mayores.

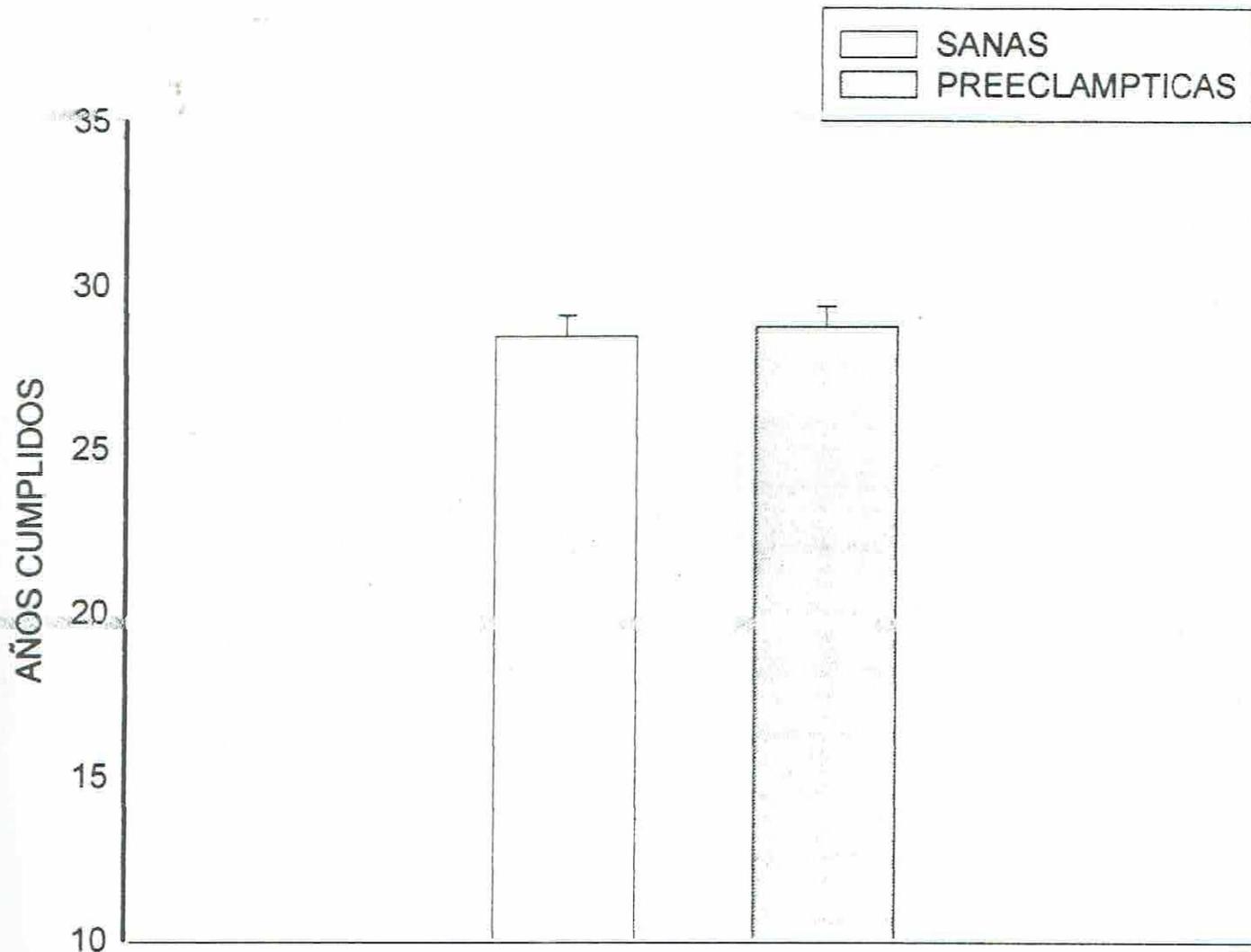
2) Con el presente estudio se demuestra que los histiocitos disminuyen en la toxemia, igual que en otras enfermedades autoinmunes. El número de histiocitos están en relación inversa a las severidad de la toxemia. Al parecer el número de histiocitos está en relación inversa con el peso de las placentas y el peso de los productos al nacer. Probablemente la toxemia es un padecimiento autoinmune. Con el presente estudio consideramos que el tratamiento de la toxemia será más específico y por lo tanto la morbi-mortalidad materno-fetal disminuirá considerablemente

PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA  
EMBARAZADAS SANAS VS. PREECLAMPTICAS A TERMINO



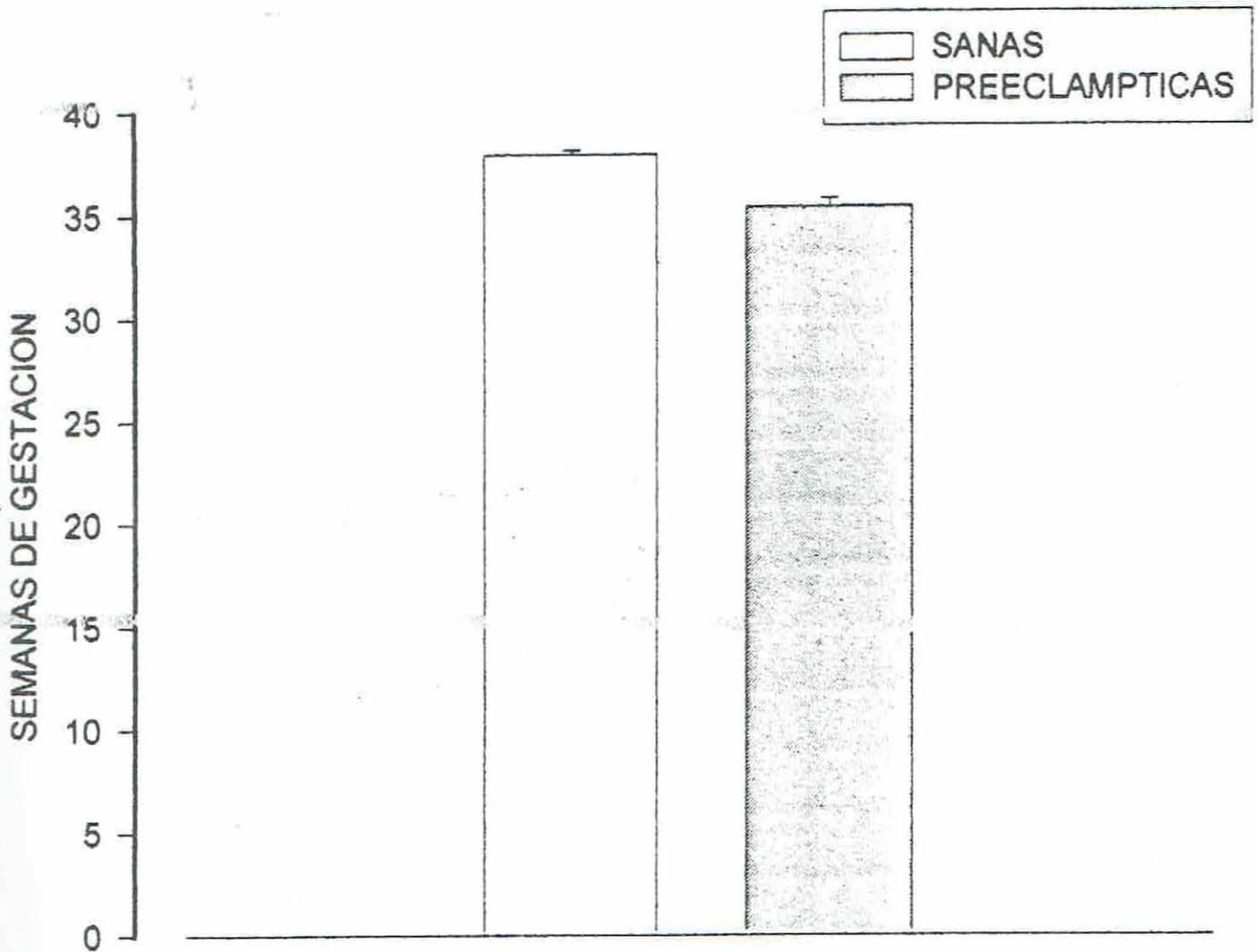
Las barras correspondena la media +/- el error estandar de una muestra de 104 pacietes para cada grupo

EDAD  
EMBARAZADAS SANAS VS. PREECLAMPTICAS A TERMINO



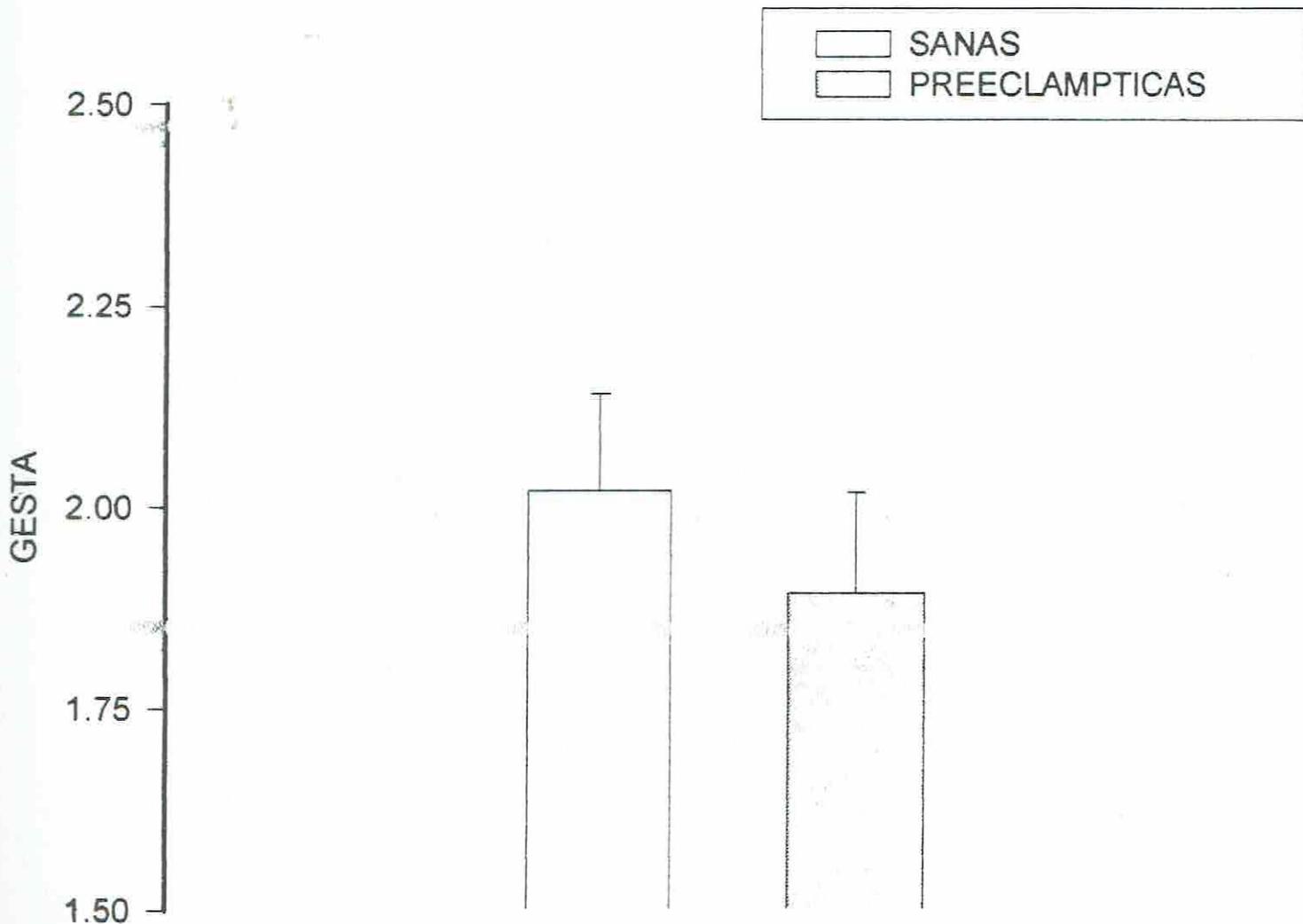
Las barras corresponden a la media  $\pm$  el error estandar de una muestra de 104 pacientes para cada grupo. No hay diferencias estadísticamente significativas.

EDAD GESTACIONAL  
EMBARAZADAS SANAS VS. PREECLAMPTICAS A TERMINO



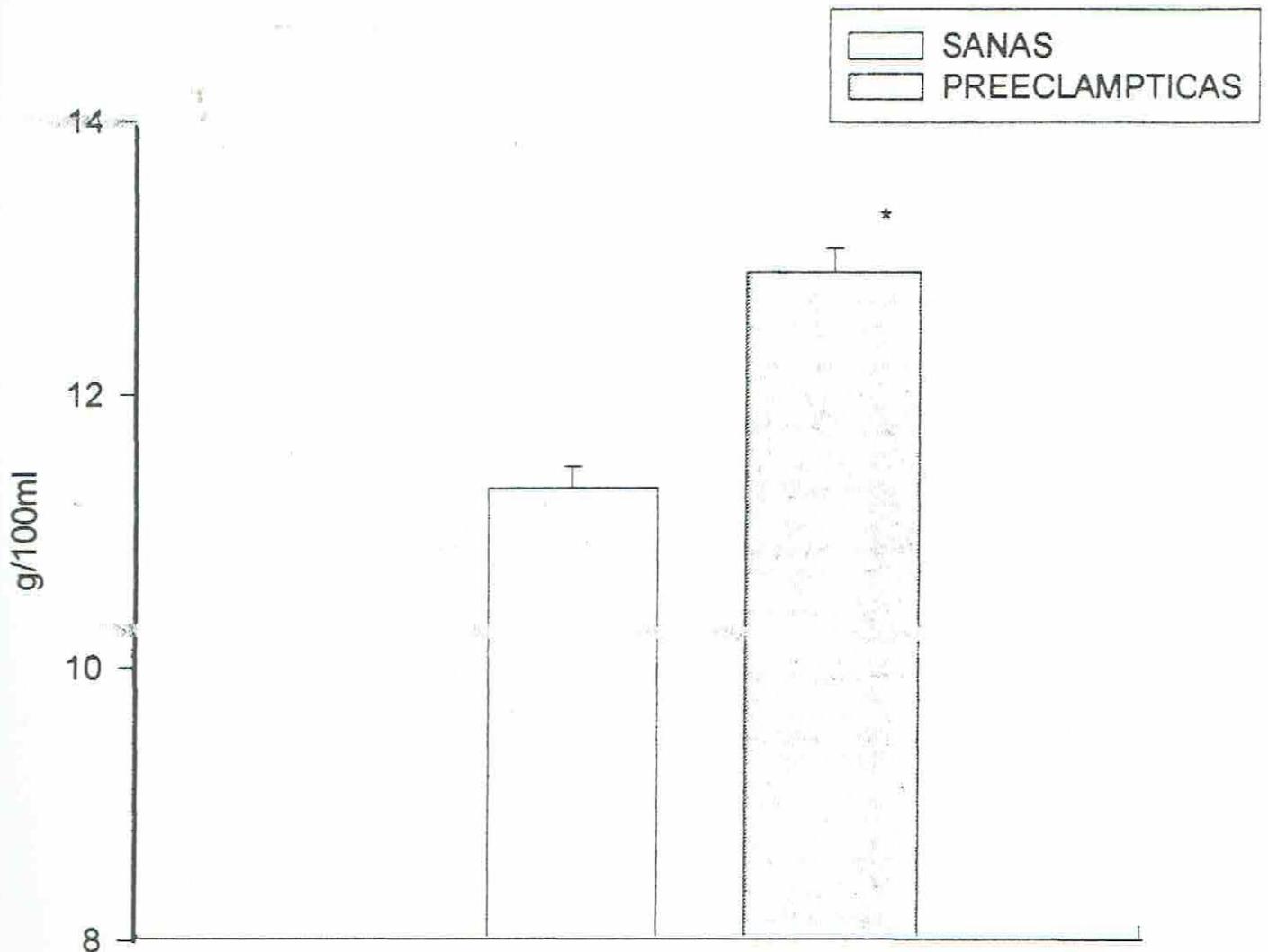
Las barras correspondena la media +/- el error estandar de una muestra de 104 pacietes para cada grupo

NUMERO DE GESTA  
EMBARAZADAS SANAS VS. PREECLAMPTICAS A TERMINO



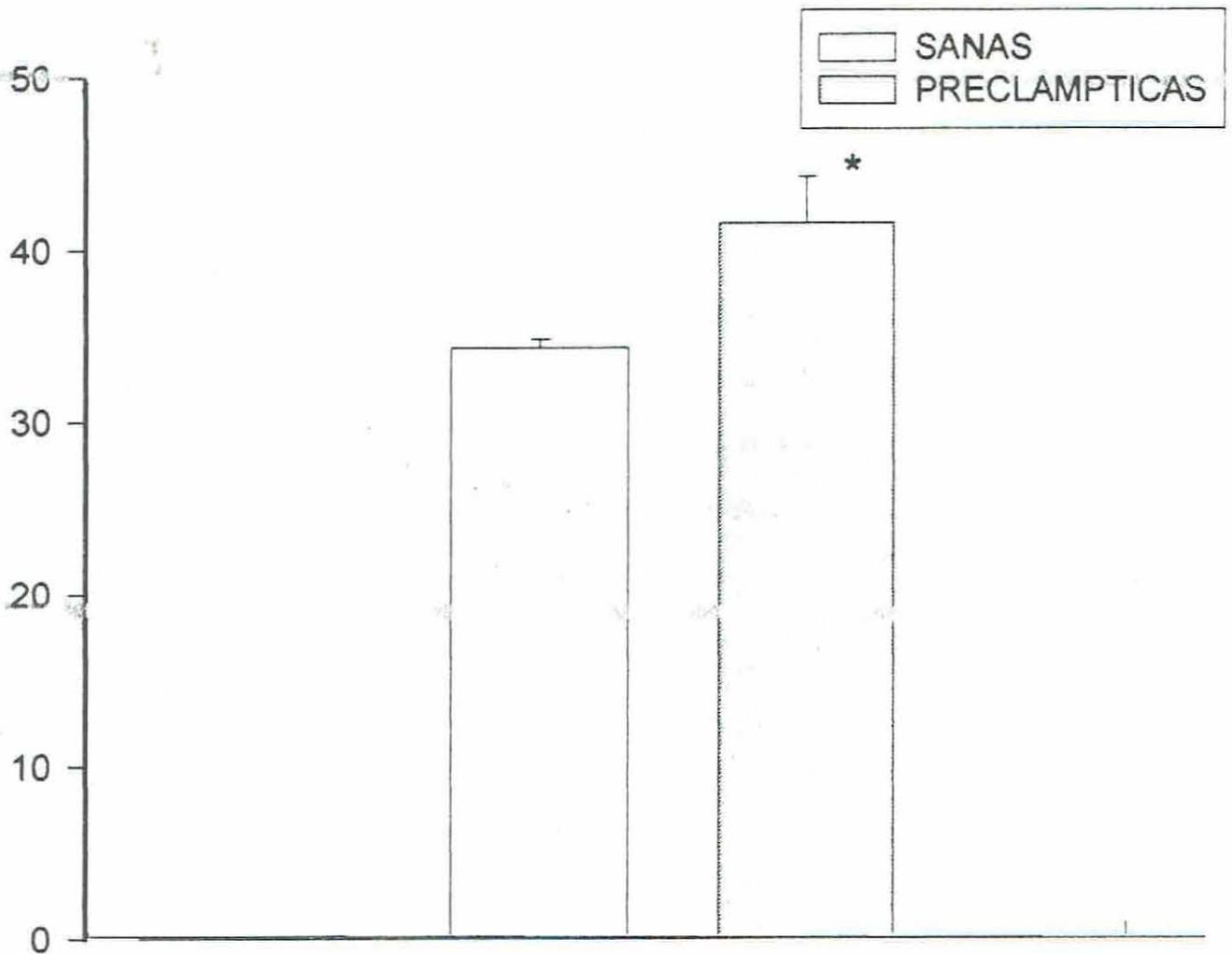
Las barras correspondena la media +/- el error estandar de una muestra de 104 pacietes para cada grupo

CIFRAS DE HEMOGLOBINA  
EMBARAZADAS SANAS VS. PREECLAMPTICAS A TERMINO



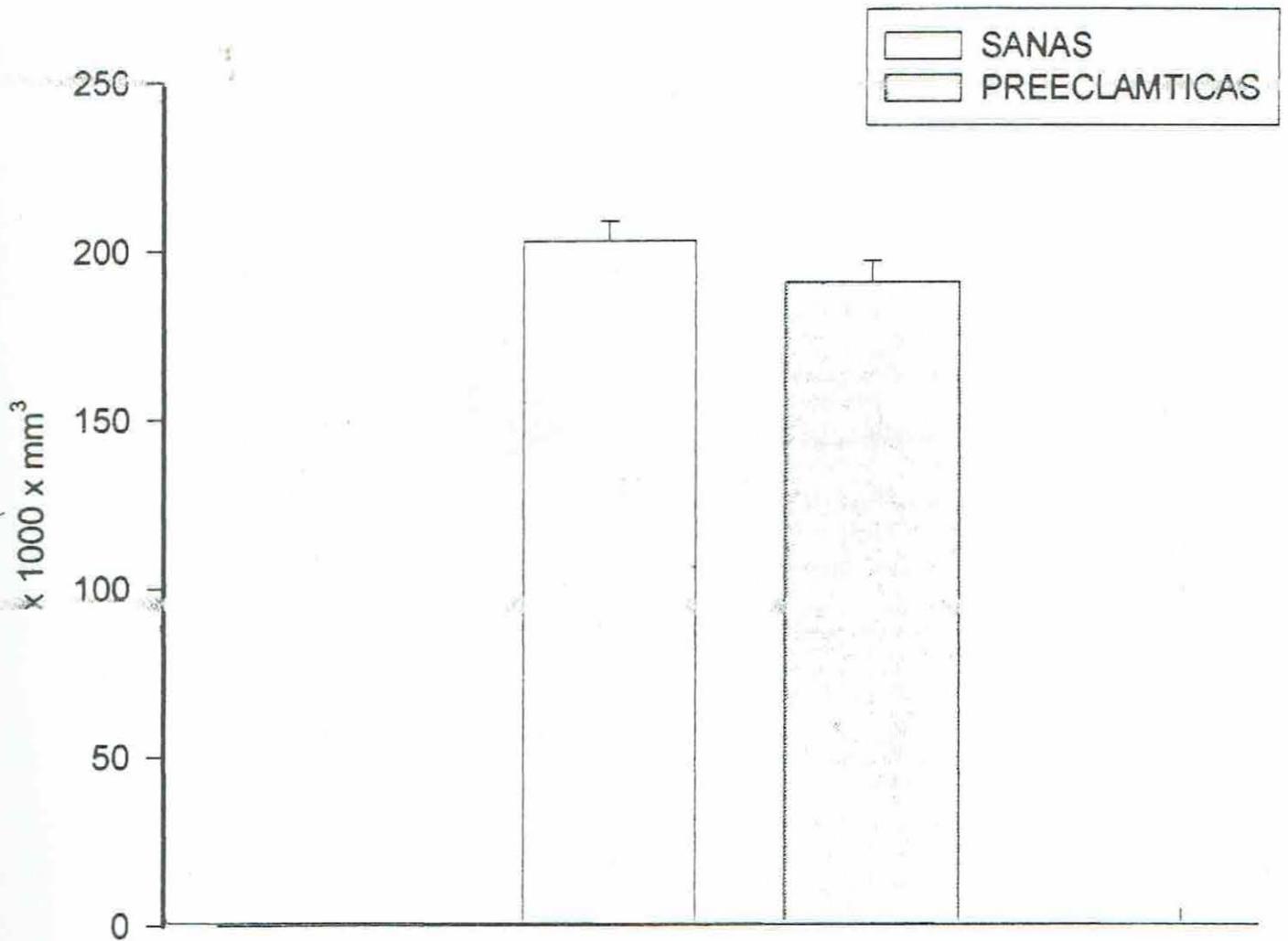
Las barras correspondena la media +/- el error estandar de una muestra de 104 pacietes para cada grupo.  $P < 0.0001$

CIFRAS DE HEMATOCRITO  
EMBARAZADAS SANAS VS. PREECLAMPTICAS A TERMINO



Las barras corresponden a la media +/- el error estandar de una muestra de 104 pacietes para cada grupo.  $P < 0.008$

CUENTA DE PLAQUETAS  
EMBARAZADAS SANAS VS. PREECLAMPTICAS A TERMINO



Las barras corresponden a la media +/- el error estandar de una muestra de 104 pacietes para cada grupo

CLASIFICACION DE LA TOXEMIA EN EL GRUPO PROBLEMA

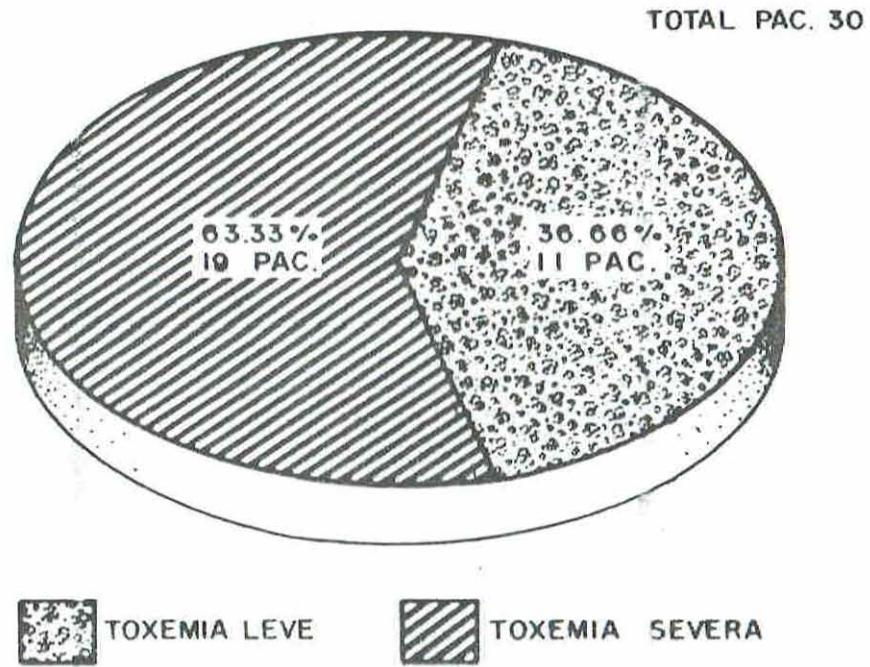
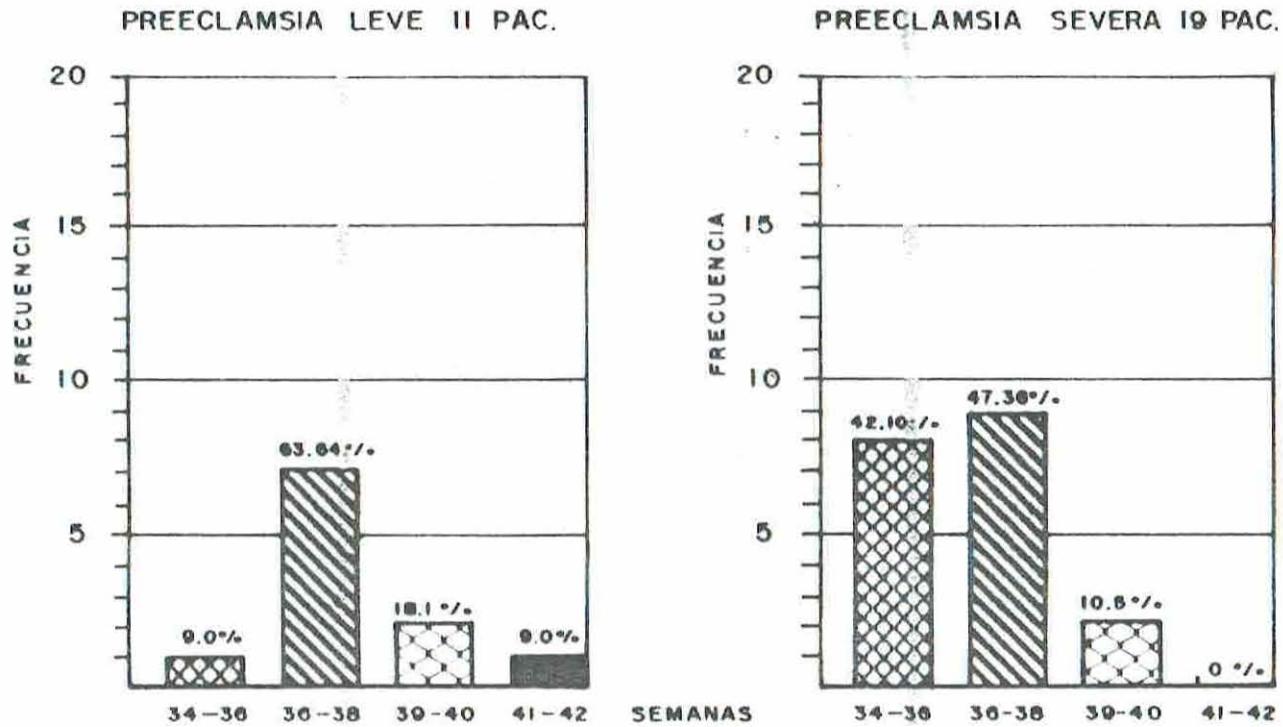


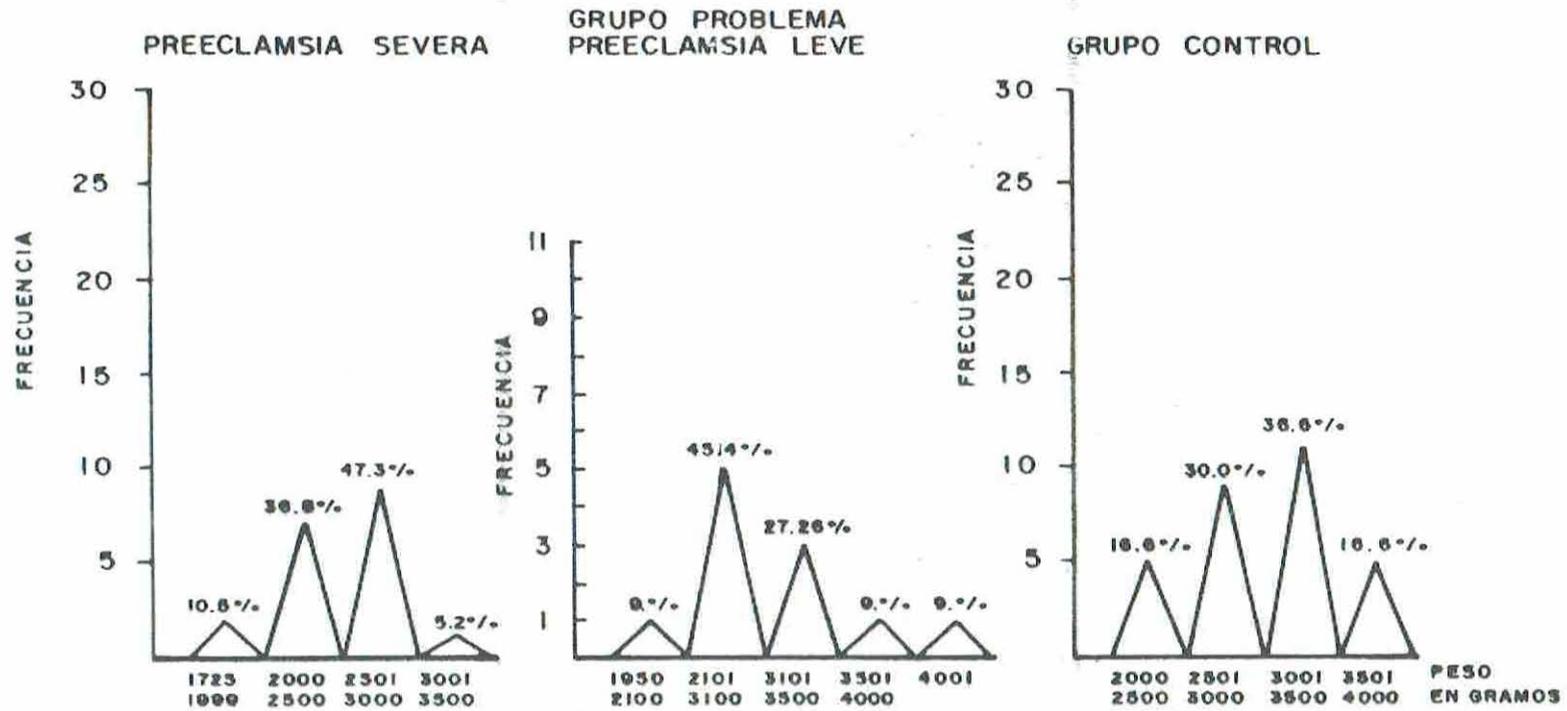
Gráfico 2

FRECUENCIA DE LA EDAD GESTACIONAL SEGUN TIPO DE TOXEMIA



Gráfica 3

## FRECUENCIA DEL PESO DE LOS PRODUCTOS

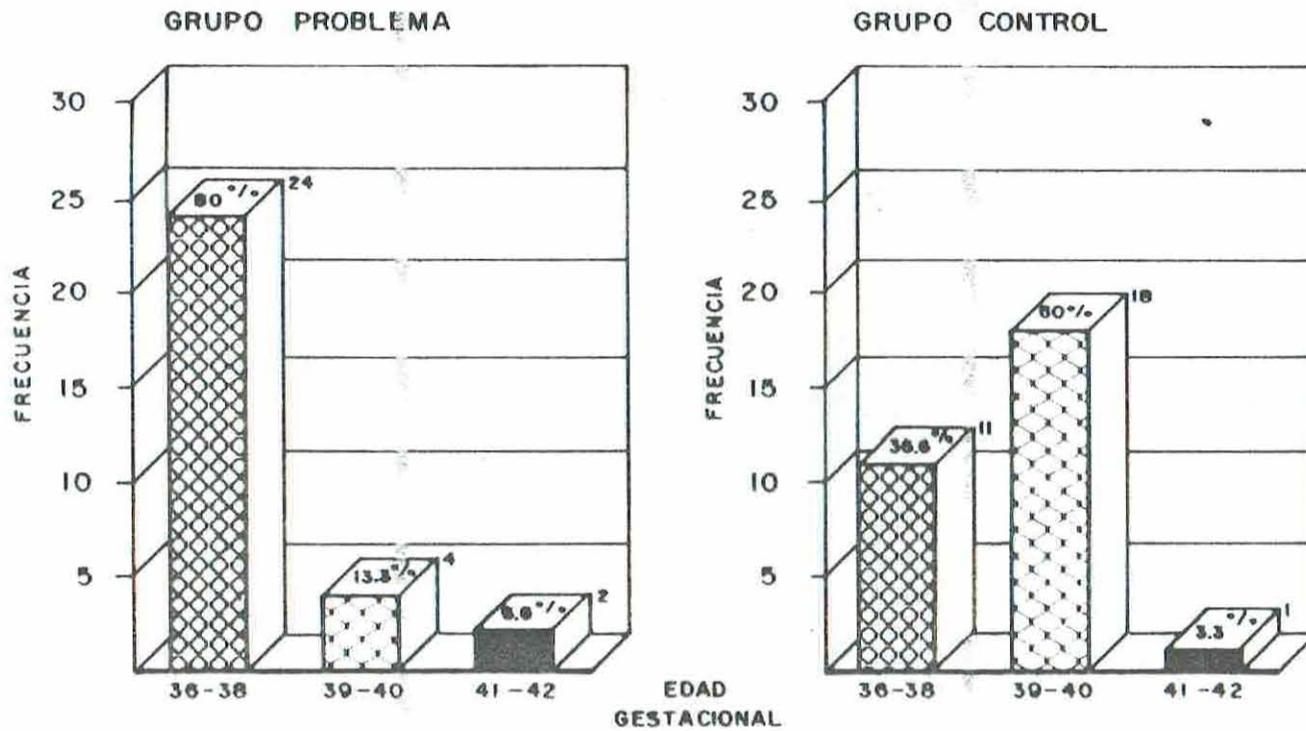


Gráfica 5

59

65

## FRECUENCIA POR EDAD GESTACIONAL



Gráfica 1

FRECUENCIA GRADO PLACENTARIO

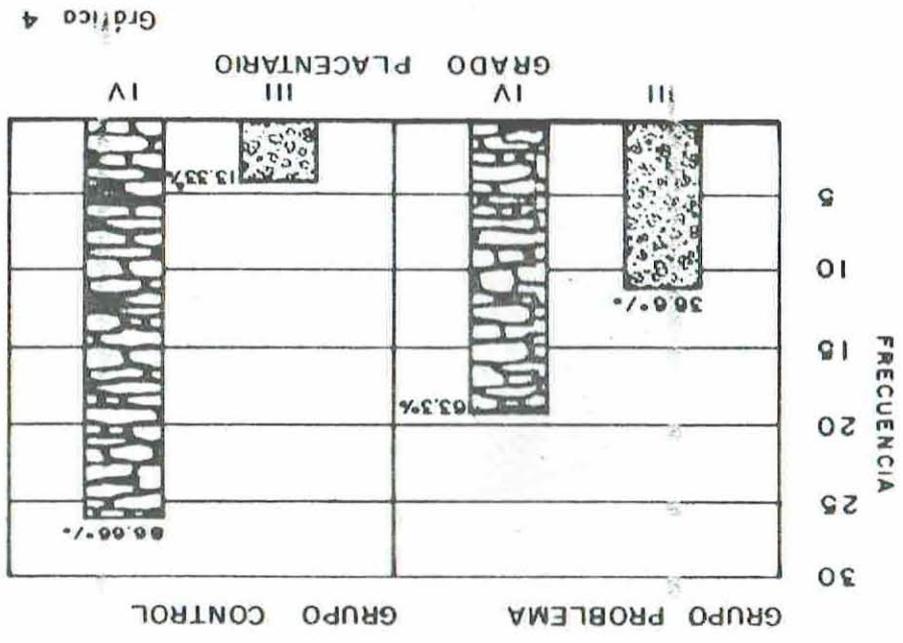


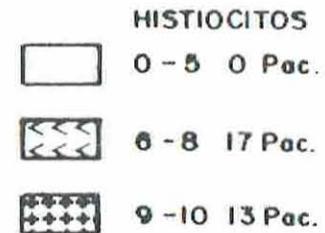
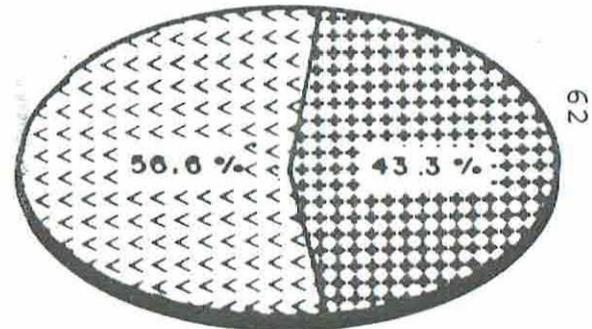
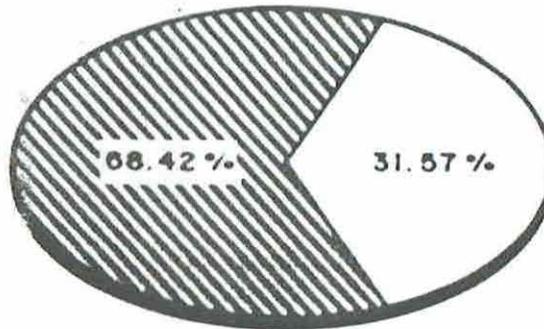
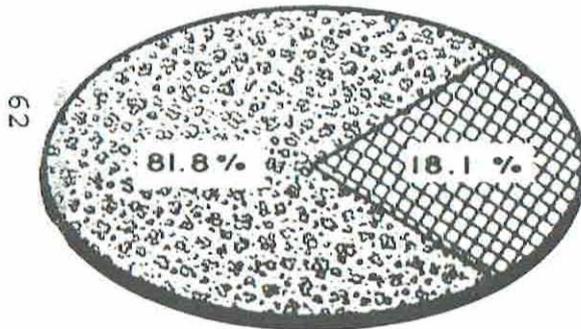
Gráfico 4

NUMERO DE HISTIOCITOS

PREECLAMPSIA LEVE 11 PAC.

PREECLAMPSIA SEVERA 19 PAC.

GRUPO CONTROL 30 PAC.



Gráfica 6

## BIBLIOGRAFIA

1. Black R.M: Enfermedades vasculares del riñón en :Nefrología: Scientific American Medicina editado por E. Rubenstein y D. Federman. Sci. Am. INC. New York 1989 .3-VII:9-11.
2. Need J A: Pre-eclampsia in pregnancies by different fathers: immunological studies. Br Med J 548- 552, 1975.
3. Mondragón CH: Obstetricia básica ilustrada. 2a. ed.Editorial Trillas, México 1987. pp 318-331.
4. Bider D, Sivan E, Seidman DS, Dulitzky M, Mashiach S, Serr DM, Ben-Rafael Z. "Meteorological factors in hypertensive disorders, vaginal bleeding and premature rupture of membranes during pregnancy". Gynecol-Obstet-Invest; 32:88-90; 1991.
5. Moore LG, Hersley DW, Jahnigen D & Bowes W: The incidence of pregnancy - induced hypertension is increased among Colorado residents at high altitude. Am J Obstet Gynecol 144:423-429, 1982.
6. Pritchard JA, Mac Donald PC and Gant NF Hypertensive disorders in pregnancy. en: Williams Obstetrics (17th ed.) New York: Appleton-Century-Crofts, 1985.
7. Ferris TF: Pregnancy, preeclampsia and the endothelial cell. N Eng J Med 325:1439-1440,1991.
8. Zemel MB, Zemel PC, Berry S, et al:Altered platelet calcium metabolism as an early predictor of increased peripheral vascular resistance and preeclampsia in urban black women. N Eng J Med 323:434-438,1990.
9. Anderson GD:Obstetricia Salvat eds. México 1989. 36-39.
10. Roberts JM, Taylor RN, Musci T et al: Preeclampsia: an endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 161:1200- 1204,1989.
11. Roberts JM: Pregnancy related hypertension in:Creasy RK,Resnik R, eds. Maternal fetal medicine: principles and practice.Philadelphia : WB Saunders, 1989.
12. Redman CGW: Platelets and the begginigs of preeclampsia (editorial). N Eng J Med 323:478, 1990.

13. Friedman SA : Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstetric & Gynecology* 71:122-137, 1988.
14. Worley RJ: Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Clin Obstet Gynecol* 27:821-835, 1984.
15. DeVoe SJ, O'Shaughnessy R: Clinical manifestations and diagnosis of pregnancy induced hypertension. *Clin Obstet Gynecol* 27:836-853.
16. Seydoux J, Girardin E, Paunier E, Béguin F: Serum and intracellular magnesium during normal pregnancy and in patients with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 99:207-211, 1991.
17. Packham DK, Mathews DC, Fairley KF et al.: Morphometric analysis of pre-eclampsia in women biopsied in pregnancy and post-partum. *Kidney Int* 34:704, 710, 1988.
18. Lieberman JR: Vascular nature of pre-eclampsia. *Medical Hypotheses* 28:281-283, 1989.
19. Spargo B, Mc Cartney CP, Winemiller R: Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch. Pathol.* 68:593- 599, 1959.
20. Altchek A, Albright NL, Sommers SC: The renal pathology of toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol* 31:595-560, 1960.
21. Cotran RS, Kumar V, Robbins S: Robbins *Patología estructural y funcional*. 4a Ed. Interamericana-McGraw Hill, 1990. pp 1231-1232.
22. Robertson WB, Khong TY, Brosens I, Wolf FD, Sheppard BL, Bonnar J: The placental bed biopsy: review from three european centers. *Am J Obstet Gynecol* 155:401-406, 1986.
23. Schafer W, Tielsch J, Casper FW, Seufert RJ, and Zahradnik HP: Urinary excretion of 6-keto-PGF<sub>1</sub>α, TXB<sub>2</sub>, and PGE<sub>2</sub> in a rat animal model for preeclampsia like syndrome. *Prostaglandins* 46:167-175, 1993.
24. Rappaport V, Hirata G, Yap HK, Jordan SC. Antivascular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. *Am J Obstet and Gynecol.* 162:138-146, 1990.
25. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM : The pregnancy disorder, preeclampsia, is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 155:401-412, 1986.

26. Vane JR, Änggard EE, Botting RM: Regulatory functions of vascular endothelium in Mechanisms of disease ed. by Franklin H. Epstein. *N Eng J Med* 323:27-36, 1990.
27. Saleh AA, Bottoms SF, Farg MP: Markers for endothelial injury, clotting and platelet activation in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 251:105-110, 1992.
28. Zemel MB, Zemel PC, Berry S, et al : Altered platelet calcium metabolism as an early predictor of increased peripheral vascular resistance and preeclampsia in urban black women. *N Eng J Med* 323:434-438, 1990.
29. Ferris TF: Pregnancy, preeclampsia and the endothelial cell. *N Eng J Med* 325:1439-40, 1991.
30. Gallery EDM, Hunyor SN, Györy AZ. Plasma volume contraction: a significant factor in both pregnancy -associated hypertension (preeclampsia) and chronic hypertension in pregnancy. *Q J Med* 48:593-602, 1979.
31. Moore TJ, Taylor T, Williams GH: Human platelet angiotensin II receptors: regulation by the circulating angiotensin level. *J Clin Endocrinol Metab* 58:778-82, 1984.
32. Gant NF, Worley RJ, Everett RB et al :Control of vascular responsiveness during human pregnancy. *Kidney Int* 18:253-259,1980.
33. Bussolino F, Benedetto C, Massobrio M. et al:Maternal vascular prostacyclin activity in preeclampsia.[letter] *Lancet* ii 702,1980.
34. Walsh SW: Preeclampsia:an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 152:335-340, 1985
35. Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC et al: An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA* 262:3143-7,1989.
36. Chesley LC & Cooper DW: Genetic basis of preeclampsia- eclampsia. Presented at the 33rd annual meeting of the Society of Gynecologic Investigation, Toronto 1986, (abstract 7).
37. Redman CWG, Bonnar J, Beilin L: Platelet consumption in preeclampsia. *Br Med J* 1:467-469,1978.
38. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, Mac Donald PC: A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 52:2682-9,1973.

39. Whalley PJ, Everett RB, Gant NF et al.: Pressor responsiveness to angiotensin II in hospitalized primigravid women with pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 145:481-6, 1983.
40. Chesley LC. Hypertensive disorders in pregnancy. New York:Appleton-Century-Crofts, 1978.
41. Lindheimer MD, Katz AI. Hypertension in pregnancy. *N eng J Med* 313:675-680, 1985.
42. Weiner C, Martínez E, ZHU LK, Ghodsi A, and Chestnut D: In vitro release of endothelium-derived relaxing factor by acetylcholine is increased during the guinea pig pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161:1599-1605, 1989.
43. Umans JS, Lindheimer MD, Barron WM: Pressor effect of endothelium-derived relaxing factor inhibition in conscious virgin and gravid rats. *Am.J. Physiol.* 259:(Renal Fluid Electrolyte Physiol.28):F293-F296, 1990.
44. Parent A, Schiffrin EL, St Louis J: Role of the endothelium in adrenergic responses of mesenteric artery rings of pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 163:229-233, 1990.
45. Weiner C, Liu KZ, Thompson L, Herrig J and Chestnut D: Effect of pregnancy on endothelium and smooth muscle. Their role in reduced adrenergic sensitivity. *Am J Physiol* 261:H1275-80, 1991.
46. Myatt L, Brewer A, Brockman DE. The action of nitric oxide in the perfused human fetal-placental circulation. *Am J Obstet Gynecol* 164:687-92, 1991.
47. Molnar M and Hertelendy F: NMLA, an inhibitor of nitric oxide synthesis, increases blood pressure in rats and reverses the pregnancy-induced refractoriness to vasopressor agents. *Am J Obstet Gynecol* 166:1560-7, 1992.
48. Diltis PV: *Ginecología y Obstetricia*, en "El manual Merck" ed. por Berkew R y Fletcher AJ. a ed. Editorial Doyma 1987. pp 1925-1946.
49. Dzau VJ, Rosenthal J, Swales JD: *J Hypertension* 5 (Suppl.2), S77-S78, 1987.
50. Abdul-Karim R, Assali NS: pressor response to angiotensin in pregnant and non pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 82:246-251, 1961.
51. Oney t, Kaulhausen H: The value of the angiotensin sensitivity test in the early diagnosis of hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142:17,22, 1982.

52. Nisell H, Carlström K, Cizinsky S, Grunewald Ch, Nylund L, Randmaa I: Atrial natriuretic peptide concentrations and hemodynamic effects of acute plasma volume expansion in normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 79:902-7, 1992.
53. Seely E, Wood RJ, Brown EM, Graves S. Lower serum ionized calcium and abnormal calcitropic hormone levels in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 74:1436-1440, 1992.
54. Dunlop W, Davison JM: The effect of normal pregnancy upon the renal handling of uric acid. *Br J Obstet Gynecol* 84:13-16, 1977.
55. Redman CWG, Allington MJ, Bolton FG, Stirrat GM: Plasma beta-tromboglobulin in preeclampsia. *Lancet* 2. 248-49, 1977.
56. de Vries JIP, Vellenga E, Aarnoudse JG. Plasma beta thromboglobulin in normal pregnancy and pregnancy induced hypertension. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol* 14: 209-213, 1983.
57. Entman SS, Moore RM, Richardson LD et al : Elevated serum iron in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 143: 398-404, 1982.
58. O'Brien WF, Saba HI, Knuppel RA, Scerbo JC, Cohen GR: Alterations in platelet concentration and aggregation in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 155: 486-490, 1986.
59. Kunhert BR, Kunhert PM, Murray BA, Sokol RJ: Na, K and Mg-ATP ase activity in the placenta and in maternal and cord erythrocytes of preeclamptic patients. *Am J. Obstet Gynecol* 127:56-60, 1977
60. Goodman RP, Killam AP, Brash AR, Branch RA: Prostacyclin production during pregnancy: comparison of production during normal pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 142:817-821, 1982.
61. Remuzzi G, Marchesi D, Zoja C, et al: reduced umbilical and placental vascular prostacyclin in severe pre-eclampsia. *Prostaglandins* 20:105-110, 1980.
62. Pedersen EB, Christensen NJ, Christensen P, et al: Preeclampsia- a state of prostaglandin deficiency? Urinary prostaglandin excretion, the renin-aldosterone synthesis, and circulating catecholamines in preeclampsia. *Hypertension* 5:105-11, 1983.
63. Chesley LC: Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appleton, 1978 pp 132-134.

64. Puffer HW, Cheek SE, Oakes GK, et al: Vasoactive effect of sera from preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 142:468-473,1982.
65. d'Apice AJF, Reti LL, Peperell RJ, et al: treatment of severe preeclampsia by plasma exchange. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 20:231-235,1980.
66. Musci JM, Roberts JM, Rodgers GM, Taylor RN: Mitogenic activity is increased in the sera of preeclamptic women prior to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 159: 1446-51,1988.
67. Tulenko T, Schneider J, Floro C, Sicilla M: The "in vitro" effect on arterial wall function of serum from patients with pregnancy induce hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 156:817- 23, 1987.
68. Pedersen EB, Rasmussen AB, Christiansen AJ, et al: Plasma noradrenaline and adrenaline in preeclampsia, essential hypertension in pregnancy, and normotensive pregnant contro subjects. *Acta Endocrinol*. 99:594-599,1982.
69. Natrajan PG, McGarrigle HHG, Lawrence DM, Lachetin CGL. Plasma noradrenaline and adrenaline levels in normal pregnancy and in pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 89:1041-1046,1982.
70. Weissberg P, Weaver J, Woods KL, West MJ, Beeverd DG. Pregnancy induced hypertension: evidence for increased cell membrane permeability to sodium. *Br Med J* 287N 709-711, 1983.
71. Ebeigbe AB, Ezimokhai M: Vascular smooth muscle responses in pregnancy - induced hypertension. *TIPS* 9:455-457,1988.
72. Hatjis CG, Kofinas AD, Greelish JP, Swain M, Rose JC: Interrelationship between atrial natriuretic factor concentrations and acute volume expansion in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 163:45-50,1990.
73. Castro LC, Arora C, Parvez S, Parvez H, Valenzuela G, Hobel CJ. "Plasma atrial natriuretic peptide levels during the rat estrous cycle, pregnancy, and puerperium". *AM. J. Obstet. Gynecol*. 160:15-19; 1989.
74. Thomsen JK, Storm TL, Thamsborg G, de Nully M, Bødker B, Shouby S: Atrial natriuretic pepetide concentrations in preeclampsia *Br Med J*. 294:1508-10,1987.

75. Cowan BD, Martin JN, Tucker, Martin RW, Morrison JC: High plasma concentrations of human atrial natriuretic polypeptide in women with pregnancy induced hypertension. *Clin Exp Hypertens B* 7:331-41, 1988.
76. Miyamoto S, Shimokawa H, Sumioki H, Touno A, Nakano H: Circadian rhythm of plasma atrial natriuretic peptide, aldosterone and blood pressure during the third trimester in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 158: 393-9, 1988.
77. Miyamoto S, Shimokawa H, Sumioki H, Nakano H: Physiologic role of endogenous human atrial natriuretic peptide in preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 160:155-9, 1989.
78. Wada K, Tabuchi H, Ohaba R, et al: Purification of an endothelin receptor for human placenta. *Biochem Biophys Res Commun* 167:251-7, 1990.
79. Kamoi K, Sudo N, Ishibashi M, Yamaji T: Plasma endothelin-1 levels in patients with pregnancy induced hypertension [Letter]. *N Eng J Med* 323: 434-8, 1990.
80. Taylor RN, Varma M, Teng NNH, Roberts JM. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1675-7, 1990.
81. Schiff E, Ben-Baruch G, Peleg E, Rosenthal T, Alcalay M, Devir M, Mashiach S. Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 166:624-8; 1992.
82. Otani S, Usuki S, Saitoh T, Yanagisawa M, Iwasaki H, Tanaka J, Suzuki N, Fujino M, Goto K, Masaki T. Comparison of endothelin-1 concentrations in normal and complicated pregnancies. *J Cardiovasc Pharmacol* 7:5308-12; 1991.
83. Shenolikar IS, Absorption of dietary calcium in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 23: 63-66, 1970.
84. Brommage R, Baxter DC, Gierke LW. "Vitamin D-independent intestinal calcium and phosphorus absorption during reproduction". *Am J Physiol*. 259:G631-G638, 1990.
85. Pitkin RM, Reynolds AW, Williams GA, Hargis G. Calcium metabolism in normal pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 133,781-790, 1979.
86. Pitkin RM. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review. *Am J Obstet Gynecol* 51:99-109, 1985.

87. Whitehead M, Lane G, Young O. Interrelationships of calcium regulating hormones during normal pregnancy. *Br. Med J.* 3:10-14,1981.
88. Kumar R, Cohen WR, Silva P, Epstein FH. Elevated 1,25- dihydroxyvitamin D plasma levels in normal human pregnancy and lactation. *J Clin Invest* 63:342- ,1979.
89. Gertner JM, Coustan DR, Kliger AS, Mellete LE, Ravin M, Broadus A. Pregnancy as a state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 81:452,456, 1986.
90. Morikawa H, Chough Y, Ohara N, Yamasaki M, Ueda Y, Deguchi M, Mochizuki M. Studies on osteoporosis in patients with gestational hypertension (pregnancy induced hypertension). *Int J Feto-Maternal Med.* 4:17-22,1991.
91. Takashima M, Morikawa H, Yamasaki M, Mochizuki M. Pathophysiological effects of changes in intracellular ionized calcium and sodium in pregnancy induced hypertension. (PIH) *Int J Feto-Maternal Med* 4:195-203,1991.
92. Sowers JR, Zemel MB, Standley PR, Zemel PC. Calcium and hypertension. *J Lan Clin Med* 114:338-348, 1989.
93. Haller H, Oeney T, Hauk U, Distler A, Phillip T. Increased intracellular free calcium and sensitivity to angiotensin II in platelets of preeclamptic women. *Am J Hypertens* 2:238-43 1989.
94. Sowers JM, Zemel MB, Walsh MF, et al : Effects of normal pregnancy on cellular cation metabolism and peripheral vascular resistance. *Am J Hypertens* 3.16-22, 1990.
95. Sanchez-Ramos L, Sandroni S, Andres FJ, Kaunitz AM. "Calcium excretion in preeclampsia". *Obstet. Gynecol*, 77:510-513; 1991.
96. Varner MW, Cruikshank DP, Pitkin RM. Calcium metabolism in the hypertensive mother, fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol* 147:762-767 ,1983.
97. López-Jaramillo P, Narvaez M, Felix C, López A: Dietary calcium supplementation and prevention of pregnancy hypertension. *Lancet* 335:293, 1990.
98. Barr SM, Lees KR, Butters L, O'Donnell A, Rubin PC. Platelet intracellular free calcium concentration in normotensive and hypertensive pregnancies in the human. *Clin Sci.* 76:67-71, 1989.

99. Kilby MD, Broughton-Pipkin F, Cokbill S, Heptinstall S, Symonds EM. A cross sectional study of basal platelet intracellular free calcium concentration in normotensive and hypertensive primigravid pregnancies. *Clin. Sci.* 78:75-80,1990.
100. Van Overloop B, Gairard A, Beretz A, Cazenave JP, Treisser A, Renaud R. "High platelet free calcium concentration in hypertension of pregnancy before treatment". *Presse Med.* 18:1208; 1989.
101. Gallery E, Hunyor S, Ross M, Gyory A: Predicting the development of pregnancy associated hypertension 1273, 1977.
102. Belfort M, Uys P, Domisse J, Davey DA: Haemodynamic changes in gestational proteinuric hypertension: the effects of rapid volume expansion and vasodilator therapy. *Br J Obstet Gynecol* 96:634-641,1989.
103. Dekker GA, Sibai MB: Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: Rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 168:214- 27, 1993.
104. Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D: The function of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 166:526-31,1992.
105. Kaplan NM, Silah JF: The effect of angiotensin II on the blood pressure in humans with hypertensive disease. *J Clin Invest* 43:659,663, 1964.
106. de Sweit M. The physiology of normal pregnancy. In: Rubin PC; ed. *Hypertension in pregnancy. Handbook of hypertension.* Amsterdam: Elsevier, 1988;10:1.
107. Blizard DA, Folk TG: Resource sharing in rat gestation: role of maternal cardiovascular hemodynamics. *Am J Physiol* 258:R1299-307, 1990.
108. Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S: Role of endothelium derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:3375-8, 1989.
109. Conrad KP, Vernier KA: Plasma level, urinary excretion, and metabolic production of cGMP during gestation in rats. *Am J Physiol* 257:R847-53,1989.
110. Ahokas RA, Mercer BM, Sibai BM: Enhanced endothelium-derived relaxing factor activity in pregnant, spontaneously hypertensive rats. *Am J Obstet Gynecol* 165:801-7,1991.

111. St-Louis J, Sicotte B: prostaglandin-or endothelium-mediated vasodilation is not involved in the blunted responses of blood vessels to vasoconstrictors in pregnant rats.
112. Wickens D, Wilkins MH, Lunec J, Ball G, Dormandy TL: Free-radical oxidation (peroxidation) products in plasma in normal and abnormal pregnancy. *Ann Clin Biochem* 18:158-62, 1981.
113. Weiner CP, Thompson LP, Liu KZ, Herrig JE: Endothelium derived relaxing factor and indomethacin-sensitive contracting factor alter arterial contractile responses to thromboxane during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 166:1171-81, 1992.
114. Myatt L, Brewer AS, Langdon G, Brockman D: Attenuation of the vasoconstrictor effects of thromboxane and endothelin by nitric oxide in the human fetal-placental circulation. *Am J Obstet Gynecol* 166:224-30, 1991.
115. Inayatulla A, Chemtob S, Nuwayhid B, Varma DR: Responses of placental arteries from normotensive and preeclamptic women to endogenous vasoactive agents. *Am J Obstet Gynecol* 168:869-74, 1993.
116. McCarthy A, Woolfson RG, Raju SK, Poston L: Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 168:1323-30, 1993.
117. Myatt L, Brewer A, Brockman DE: The action of nitric oxide in the perfused human fetal-placental circulation. *Am J Obstet Gynecol* 164:687-92, 1992.
118. Wickens D, Wilkins MH, Lunec J, Ball G, Dormandy TL: Free radical oxidation (peroxidation) products in plasma in normal and abnormal pregnancy. *Ann Clin Biochem* 18:158-62, 1981.
119. Hornstra G, Prnham MJ: Lipoperoxides in thrombosis and atherosclerosis: Agents and Actions 22:330-2, 1987.
120. Dekker GA, Kraayenbrink AA: Oxygen free radicals in preeclampsia [Abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 164:273, 1991.
121. Wang Y, Walsh SW, Kay HH: Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 167:946-9, 1992.
122. Salvemini D, Botting R: Modulation of platelet function by free radicals and free-radical scavengers. *Tips* 14:36-41, 1993.

123. Schafer W, Tielsch J, Casper FW, Seufert RJ, Zahradnik: Urinary excretion of 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  in a rat animal model for preeclampsia-like syndrome. *Prostaglandins* 46:167-175,1993.
124. Warso, M:A: and Lands W.E.M. *Br Med Bull* 39, 277-280, 1983.
125. Lucchesi, BR, Mechelson JK, Homeister JW, Jackson CV. Interaction of the formed elements of blood with the coronary vasculature in vivo. *Fed.Proc.* 46,63-72,1987.
126. Beckman JS, Minor RL, Freeman BA. *J Free Radical Biol Med* 2,359-365,1986.
127. Mehta JL et al: *J Clin Invest* 16:112-120,1990.
128. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide:physiology, physiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43:109-142, 1991.
129. Gryglewski RJ, Botting RM and Vane JR. *Hypertension* 12:530- 548,1988.
130. Omar HA, Cherry PD, Mortelliti MP, Burke-Wolin T, Wolin MS. *Circ Res* 69:601-608, 1991.
131. Verbeuren TJ et al. *Circ Res.* 58:552-564, 1986