

TOXEMIA DEL EMBARAZO, CALCIO Y PROSTAGLANDINAS: UNA REVISION*

Dr. PATRICIO LOPEZ—JARAMILLO, Dr. MARCELO NARVAEZ L.,
Dr. MARCO ALVAREZ y Dr. RODRIGO YEPEZ M.

*Laboratorio de Investigaciones de Bioquímica. Facultad de Medicina.
Universidad Central del Ecuador*

RESUMEN

Se destaca que la toxemia del embarazo es un grave problema de salud en Ecuador, constituyendo la primera causa de mortalidad materna. Se revisan las diferentes observaciones epidemiológicas y experimentales que han llevado a proponer una relación causal entre ingesta de calcio y toxemia gravídica, así como la relación entre concentraciones de calcio e hipertensión arterial. Se analiza el papel del calcio iónico en la producción de prostaglandinas y la posible participación de éstas en la génesis de la enfermedad. Finalmente, los autores discuten la posibilidad de una relación directa entre ingesta de calcio, concentraciones séricas del mineral, producción de prostaglandinas y presentación de la toxemia del embarazo. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 9:39, 1984).

La toxemia del embarazo, conocida también como la "Enfermedad de las Teorías", se caracteriza por la presencia de hipertensión, proteinuria y edema (preeclampsia) durante el tercer trimestre de gestación. Si al cuadro anterior se añaden convulsiones se la denomina eclampsia (1).

En Ecuador esta enfermedad constituye un grave problema de salud, siendo la principal causa de mortalidad materna (2). En el Hospital Gineco—Obstétrico Isidro Ayora de Quito, se ha reportado una incidencia de nueve por mil (3), cifra que coloca a nuestro país junto con la India (doce por mil) a la cabeza de las estadísticas mundiales, y muy lejos de los índices de otros países como Estados Unidos y Gran Bretaña, donde las cifras están alrededor de 0.5 por mil (4).

En nuestro país el cuadro tiene una evolución dramática, ya que dentro del grupo de mujeres toxémicas la mortalidad es de 5.5 por ciento y la mortalidad fetal del 10.9 por ciento (3).

Metabolismo del calcio durante el embarazo

El metabolismo del calcio durante la gestación es un complejo proceso en el que intervienen factores no endócrinos como la relación entre ingesta dietética de calcio y fósforo; y de factores endócrinos que incluyen hormonas esteroideas y prolactina, a pesar de que el control endócrino predominante está mediado por la paratohormona (PTH), calcitonina (CT) y metabolitos activos de la Vitamina D.

Trabajos sucesivos de Pitkin y cols. (5, 6, 7, 8) demuestran una disminución significativa del calcio sérico total, especialmente de la fracción ligada a albúmina y también del calcio iónico, la fracción metabólicamente activa, durante el embarazo. Estos autores explican que la disminución en los niveles de calcio sanguíneo podría deberse por una parte al paso placentario del mineral de la madre al feto,

* Auspicio: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y Consejo Nacional de Universidades y Escuelas Politécnicas (CONUEP).

quien para efecto de mineralización de sus huesos utiliza 28.2 g de calcio al final del embarazo, de los cuales aproximadamente 20 g de calcio son acumulados en el tercer trimestre de la gestación; por otro lado, los mecanismos homeostáticos que mantienen normales los niveles de calcio, se alteran durante la gestación. Así, si bien la secreción de PTH aumenta durante el embarazo (9, 10), ésta no cumple con el papel de mantener el nivel de calcio plasmático ya que los altos niveles circulantes de estrógenos durante el embarazo impiden la capacidad de resorción de calcio óseo materno (10, 11). Además, se ha reportado que durante la segunda mitad del embarazo se observa una mayor actividad de calcitonina (12, 13); hechos que contribuyen a explicar el balance negativo de calcio en la gestante.

Por otro lado, se ha observado un aumento de hasta dos veces en la absorción intestinal de calcio en las mujeres gestantes en relación a las no gestantes, situación que se explica por las aumentadas concentraciones de $1,25(\text{OH})_2$ Vitamina D que se encuentran durante el embarazo (14) y que parece ser debido a la mayor activación de la enzima renal 1 alfa hidroxilasa por estímulo de la aumentada concentración de estrógeno (15) y prolactina (16) que ocurre en la gestación.

En base a estas consideraciones y al trabajo de Duggin y cols. (17) se ha sugerido la necesidad de una ingesta diaria de 2 gramos de calcio para mantener un balance positivo del mineral durante la gestación, sin embargo que la recomendación diaria de ingesta de calcio para mujeres embarazadas en USA es de 1200 mg (18).

Ingesta de calcio y relación con toxemia. Observaciones epidemiológicas.

La posible relación entre ingesta de calcio y toxemia del embarazo, que fue postulada años atrás (19), ha sido recientemente actualizada por Belizán y Villar (4) a partir de las observaciones de que mujeres guatemaltecas con una dieta baja en calorías, proteínas y vitaminas, pero alta en calcio, debido a costumbres

dietéticas tienen una de las incidencias más bajas de toxemia del embarazo en el mundo, situación que es similar a la reportada por Hamlin (20), en Etiopía.

Belizán y Villar, al hacer un análisis de la literatura sobre el tema, encuentran datos que soportan la hipótesis de una relación causal entre ingesta de calcio e incidencia de toxemia gravídica. Así, países con bajos rangos de ingesta diaria de calcio (240 a 368 mg diarios) tales como Colombia, India, Jamaica, presentan las mayores tasas de incidencia de la enfermedad (rango 2.5 a 120/00), en tanto que los países con mayores rangos de ingesta de calcio (884 a 1100 mg diarios) tales como USA, Gran Bretaña, Guatemala y Etiopía tienen las menores incidencias de toxemia (rango 0.4 a 0.9 0/00).

Los autores anteriormente citados creen que la diferencia en el consumo de calcio observada entre los países industrializados y los países del tercer mundo, se debe básicamente a las diferencias en la ingesta de leche, la principal fuente de calcio. Los casos de Guatemala y Etiopía, en los que los niveles socio-económicos son bajos y las tasas de malnutrición altas, pero que tienen una baja incidencia de toxemia del embarazo, podría explicarse por la alta ingesta de calcio proveniente del hidróxido de calcio utilizado para preparar las tortillas de maíz y del teff, un grano con alto contenido de calcio.

Calcio e hipertensión arterial. Observaciones epidemiológicas y evidencias experimentales.

Estudios epidemiológicos en poblaciones que beben agua dura de río, con altos contenidos de calcio, demostraron una aumentada longevidad de sus habitantes y una escasa incidencia de hipertensión arterial (21, 22), así como también que, en la medida en que disminuyen las concentraciones de calcio en el agua que beben estas poblaciones, los valores de presión sanguínea aumentan (23).

En un estudio realizado en gemelos se observó que aquellos que presentaban tasas de presión arterial menores tenían una mayor

ingesta de calcio que aquellos con mayores niveles de presión arterial (24).

Recientemente los estudios de Kesteloot y Geboers (25) y de Robinson y cols. (26) demuestran que el aumento de la edad se asocia a una reducción significativa del calcio sérico total y a aumentos significativos tanto de la tensión sistólica como diastólica. Interesantemente McCarron (27) demuestra una significativa disminución de las concentraciones de calcio iónico sérico, en pacientes hipertensos cuando comparadas a pacientes controles normotensos de igual edad, sexo y raza.

Por otro lado, a nivel experimental, estudios realizados por Kobayashi (28) revelaron que ratas con deficiencia de calcio sufren un aumento en su presión sanguínea (de 100 a 145 mm Hg), en tanto que la suplementación dietética con calcio, hace retornar la presión arterial a sus valores normales.

Más recientemente se han reportado disturbios del metabolismo de calcio en ratas hipertensas espontáneas, alteraciones que incluyen depresión crónica de las concentraciones de calcio iónico sérico (29, 30).

Además se ha demostrado un aumento de la presión arterial en ratas gravídicas privadas de calcio (31)

Calcio y producción de prostaglandinas

El elemento básico de la relación entre calcio y síntesis de prostaglandinas es el hallazgo de que las fosfolipasas, particularmente la fosfolipasa A_2 , requiere calcio para ser activada (32).

La fosfolipasa A_2 es una enzima que se encuentra en la membrana de la mayoría de las células y que se diferencia de la fosfolipasa A_2 lisosomal por su pH óptimo alcalino y por su dependencia absoluta a la presencia de calcio (33, 34, 35).

La activación del "turnover" del ácido araquidónico, que lleva a la síntesis de las prostaglandinas, envuelve la estimulación de la fosfolipasa A_2 calcio-dependiente (36, 37, 38).

El concepto que la disponibilidad de calcio iónico es una etapa básica en la generación

de ácidos grasos libres a partir de fosfolípidos es soportado por el hallazgo que el ionóforo A23187 estimula la actividad de la fosfolipasa A_2 en algunas células (39, 40). Adicionalmente, los anestésicos locales inhiben la actividad de la fosfolipasa A_2 , ya sea directamente por inhibir la actividad de la enzima dependiente de calcio, o por prevenir la movilización del calcio intracelular que es requerido para la activación de la fosfolipasa A_2 (41).

La interacción entre el calcio y los metabolitos del ácido araquidónico, que envuelve en su primer nivel a la fosfolipasa A_2 , que como hemos visto requiere de la presencia de calcio para su activación, parece ser un factor clave en la regulación de la producción de prostaglandinas (32).

Rubin (34) ha observado que la redistribución de calcio dentro de la célula es factor suficiente para aumentar la disponibilidad de ácidos grasos libres o la síntesis de prostaglandinas y otros metabolitos del ácido araquidónico.

Podemos concluir entonces que las importantes reacciones que constituyen la cascada del ácido araquidónico y que conllevan a la síntesis de prostaglandinas es disparada por la activación de la fosfolipasa A_2 en un proceso dependiente de calcio iónico.

Prostaglandinas y toxemia del embarazo

Se ha postulado que las prostaglandinas pueden tener un papel regulador en los cambios en el sistema cardiovascular que se observan durante la gravidez y que una inadecuada síntesis de éstas puede ser uno de los factores desencadenantes de la toxemia del embarazo (1).

De las prostaglandinas actualmente conocidas, la prostaciclina (PGI_2) es el más importante metabolito activo del ácido araquidónico en el endotelio vascular, y se caracteriza por sus propiedades vasodilatadoras y antiagregatorias (42), en tanto que el tromboxano A_2 (TxA_2), mayormente sintetizado en las plaquetas, tiene propiedades proagregatorias y vasoconstrictoras (43).

En principio se postuló que la PGE_2 podría ser la sustancia involucrada en este

proceso por ser un potente vasodilatador que mantendría el tono vascular durante la gravidez (44). Estudios posteriores llevaron a la conclusión que la PGI_2 tiene el papel dominante en el control de la hemodinámica placentaria y fetal (45, 46).

La PGE_2 es encontrada en elevadas concentraciones en orina (47, 48) de mujeres embarazadas, como también se ha encontrado que es producida en el útero gestante de perras (49) y de conejas (47). Sin embargo, por el hecho de ser inactivada rápidamente a nivel vascular (50) es poco probable de que sea el agente vaso-depresor sistémico producido en la placenta. Recientemente se ha dado considerable interés a la PGI_2 puesto que también es un potente vasodilatador y puede ser responsable por las alteraciones en la resistencia vascular periférica durante la gravidez; PGI_2 es producida en grandes cantidades en el útero (51) y es encontrada en elevadas concentraciones en el plasma de mujeres en el tercer trimestre del embarazo (52). Además la PGI_2 , a diferencia de la PGE_2 escapa al metabolismo de los vasos pulmonares ya que es secretada por la placenta dentro de la circulación venosa y puede tener efectos en la circulación arterial materna (51).

Goodman y cols. (53) han demostrado una menor excreción urinaria de PGI_2 en mujeres con hipertensión asociada al embarazo en relación a mujeres grávidas normales. Estos autores sugieren que una disminución en la síntesis de PGI_2 durante la gravidez pueda tener un papel en la patogénesis de la hipertensión asociada al embarazo.

Bussolino y cols. (54) han reportado una menor cantidad de PGI_2 en vasos uterinos y subcutáneos como también en venas placentarias de mujeres preeclámplicas con relación a mujeres grávidas normales y mujeres no grávidas. Ellos sugieren que una reducción en la actividad de PGI_2 puede tener un papel en la patogénesis de la disminución del fluido utero-placentario, hipertensión y daño glomerular que ocurre en la preeclampsia severa.

Lewis y cols. (52, 55), determinaron las concentraciones de 6-oxo-PGF₁ α metabolito estable de la PGI_2 , en el plasma de mujeres embarazadas normales durante el primero, segundo y tercer trimestre del embarazo, y en mujeres no embarazadas, demostrando un significativo aumento en las concentraciones de este metabolito en el último trimestre de gestación, por lo que sugieren un papel fisiológico de la PGI_2 como vasodilatador durante el tercer trimestre del embarazo. Ellos plantean la exitante posibilidad de que la deficiencia relativa de PGI_2 puede ser uno de los factores etiopatogénicos de la eclampsia.

Lewis y cols. (55) han reportado un caso donde las concentraciones de PGI_2 en plasma disminuyen antes del apareamiento de hipertensión, proteinuria y disminución en el crecimiento fetal.

Además, Dadak y cols. (56) han demostrado una formación reducida de prostaciclina en arteria umbilical de mujeres preeclámplicas, en tanto que Ylikorkala y cols. (57) encontraron que en la preeclampsia severa, la liberación de PGI_2 al interior del líquido amniótico está disminuida.

Por otro lado, se ha sugerido que en mujeres preeclámplicas el balance entre producción de TxA_2 y PGI_2 está a favor del tromboxano (58) y recientemente Van Assche y cols. (59) han utilizado con éxito un inhibidor de la síntesis de tromboxano en el tratamiento de dos pacientes toxémicas, aduciendo que el inhibidor de esta enzima no solo que inhibe la formación de TxA_2 sino que también promueve la formación de PGI_2 al reorientar los cicloperóxidos de las plaquetas a las células endoteliales (60).

Es importante destacar que las condiciones de hipoxia pueden disminuir apreciablemente la síntesis de prostaglandinas "in vitro" (61).

A manera de conclusiones

De esta revisión podemos proponer la hipótesis de que la alta incidencia de toxemia

del embarazo que se encuentra en Ecuador, podría en parte deberse a una deficiente ingesta materna de calcio, dato que si bien al momento no disponemos, creemos que debe ser similar al observado en países económica y culturalmente semejantes al nuestro, como Colombia, donde el ingreso de calcio por persona es de 240 mg diarios, y que está lejos de las recomendaciones de 1200 mg diarios en mujeres grávidas.

Esta ingesta deficiente de calcio agravaría el balance negativo del mineral, que se observa normalmente durante el embarazo, lo que llevaría a una disminución de las concentraciones extracelulares de calcio tanto de la fracción ligada a proteína como también de la fracción libre.

Es posible suponer entonces, que la disminución de calcio iónico a nivel de los vasos sanguíneos podría interferir con una adecuada síntesis de PGI₂, que es la substancia vaso activa que mantendría el control hemodinámico placentario y fetal, situación que conllevaría a un aumento de la resistencia vascular y que es el elemento fisiopatológico básico de la toxemia del embarazo.

Bibliografía

1. Speeroff, L.: Toxemia of pregnancy. Mechanism and therapeutic management. *Am. J. Cardiol.*, 32: 582, 1973.
2. Jijón, A.: Mortalidad Materna. *Memorias del VII Congreso Ecuatoriano de Ginecología y Obstetricia*. Quito, Ecuador, 1983.
3. Bucheli, R., Durango, M., y Unda, R.: Estudio de pre-eclampsia y eclampsia en la "Maternidad Isidro Ayora" 1973-1977. En: *I Anuario de Investigaciones. Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas*, 1982.
4. Belizan, J. M. and Villar, J.: The relationship between calcium intake and edema -proteinuria and hypertension-gestosis: An Hypothesis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33: 2202, 1980.
5. Pitkin, R. M.: Calcium metabolism in pregnancy: A review. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 121: 724, 1975.
6. Pitkin, R. M. and Gebhardt, M. P.: Serum calcium concentrations in human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 127: 775, 1977.
7. Pitkin, R. M., Reynolds, W. A. and Williams, G. A.: Calcium metabolism in normal pregnancy: A longitudinal study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 133: 781, 1979.
8. Pitkin, R. M., Crvikshank, D. P., Schaubeger, C. W., Reynolds, A., Williams, G. A. and Hargis, G. K.: Hormonas calcitropicas fetales y Homeostasis neonatal del calcio. *Pediatrics* (Ed. Esp.) 10: 37, 1980.
9. Reitz, R. E., Daane, T. A., Woods, J. R. and Weinstein, R. L.: Calcium, magnesium, phosphorus, and paratyroid hormone interrelationships in pregnancy and new borns infants. *Obst. Gynecol.*, 50: 701, 1977.
10. Cushard, W. G., Creditor, M. A., Canterbury, J. M. and Reiss, E.: Physiology hyperparathyroidism in pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34: 767, 1972.
11. Gallaher, J. C. and Wilkinson, R.: The effect of ethinyloestradiol on calcium and phosphorus metabolism on post-menopausal women with primary hiperparathyroidism. *Clin. Sci.*, 45: 785, 1973.
12. Samaan, N. A., Anderson, G. D. and Adam-Mayne, M. E.: Immunoreactive calcitonin in the mother, neonate, child and adult. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 121: 622, 1975.
13. Wezeman, F. H. and Reynolds, W. A.: Stability of fetal calcium levels and bone metabolism after maternal administration of thyrocalcitonin. *Endocrinology*, 89: 445, 1971.
14. Boass, A., Toverud, S. U., McCain, T. A., Pike, J. W. and Haussler, M. R.: Elevated serum levels of 1, 25-Dihydroxycholecalciferol in lactating rats. *Nature*, 267: 630, 1977.
15. Tanaka, Y., Castillo, L. and DeLuca, H. F.: Control of renal Vitamin D hydroxilases in birds by sex hormones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73: 2701, 1976.
16. Spanos, E., Colston, K. W., Evans, I. M., Galantee, L. S., Mac Auley, S. J. and McIntyre, I.: Effect of prolactin on Vitamin D metabolism. *Molec. Cell. Endocrinol.*, 5, 163, 1976.

17. Duggin, G. G., Lyneham, R. C., Dale, M. E., Evans, R. A. and Tiller, D. J.: Calcium balance in pregnancy. *Lancet*, 2: 926, 1974.
18. Food and Nutrition Board: Recommended dietary allowances. National Academy of Science—National Research Council, 1974.
19. Chaudhuri, S. K.: Calcium deficiency and toxemia of pregnancy. *J. Obstet. Gynecol.* (India) 19: 313, 1969.
20. Hamlin, R. H. J.: Prevention of preeclampsia. *Lancet*, 1: 864, 1962.
21. Masironi, R.: Cardiovascular mortality in relation to radioactivity and hardness of local water supplies in the USA. *Bull. World Health Organization*, 43: 487, 1970.
22. Stitt, F. W., Crawford, M. D., Clayton, D. G. and Norrid, J. N.: Clinical and biochemical indicators of cardiovascular disease among men living in hard and soft water areas. *Lancet*, 1: 122, 1973.
23. Masironi, R., Koirtjohann, S. A., Pierce, J. O. and Schamschula, R. G.: Calcium content of river water, trace element concentration in toenails, and blood pressure in village populations in New Guinea. *Sci. Total Environ.*, 6: 41, 1976.
24. Langford, H. G. and Watson, R. L.: Electrolytes, environment and blood pressure. *Clin. Sci. Molec. Med.*, 45: 1115, 1973.
25. Kesteloot, H. and Geboers, J.: Calcium and blood pressure. *Lancet*, 1: 813, 1982.
26. Robinson, D., Bailey, A. R. and Williams, P. T.: Calcio y tensión arterial. *The Lancet* (Ed. Esp.) 2: 303, 1983.
27. McCarron, D. A.: Low serum concentrations of ionized calcium in patients with hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 307: 226, 1982.
28. Kobayashi, J.: On the influence of NaCl, Na₂SO₄ and Ca CO₃ on the life and blood pressure of rats. *Jap. K. Kyp.*, 23: 106, 1968.
29. Wright, G. L., Toraason, N. A., Barbe, J. J. and Crouse, W.: The concentrations of ionic and total calcium in plasma of the spontaneously hypertensive rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 58: 1494, 1980.
30. McCarron, D. A., Young, N. N., Ugoretz, B. A. and Krutzik, S.: Disturbances of calcium metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, 3: Suppl. 1: 162, 1981.
31. Belizan, J. M., Pineda, O., Sainz, E., Menendez, L. A. and Villar, J.: Rise of blood pressure in calcium-deprived pregnant rats. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 141: 163, 1981.
32. Rubin, R. P. and Laychock, S. G.: Prostaglandins, calcium and cyclic nucleotides in stimulus-response coupling. In: *Calcium in Drug Action* (G. B. Weiss, ed.). Plenum Press, New York, pp. 135, 1978.
33. Brockerhoff, H., and Jensen, R. G.: *Lypolytic Enzymes*. Academic Press, New York, pp. 194, 1974.
34. Rubin, R. P. and Laychock, S. G.: Prostaglandins and calcium membrane interactions in secretory glands. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 307: 377, 1978.
35. Jesse, R. L. and Franson, R. C.: Modulation of purified phospholipase A₂ from human platelets by calcium and indomethacin. *Biochim. Acta*, 575: 467, 1979.
36. Schrey, M. P. and Rubin, R. P.: Characterization of a calcium mediated activation of arachidonic acid turnover in adrenal phospholipids by corticotropin. *J. Biol. Chem.*, 254: 11, 1979.
37. Rubin, R. P., Sink, L. E., and Freer, R. J.: On the relationship between the formylmethionyl-leucyl-phenylalanine stimulation of arachidonyl phosphatidylinositol turnover and lysosomal enzyme secretion by rabbit neutrophils. *Mol. Pharmacol.*, 19: 31, 1981.
38. Naor, Z. and Catt, K. J.: Mechanism of action of gonadotropin releasing hormone. Involvement of phospholipid in luteinizing hormone release. *J. Biol. Chem.*, 256: 2226, 1981.
39. Pickett, W. C., Jesse, R. L. and Cohen, P.: Initiation of phospholipase A₂ activity in human platelets by the calcium ionophore A23187. *Biochim. Biophys. Acta*, 486: 209, 1977.
40. Rubin, R. P., Sink, L. E. and Freer, R. J.: Activation of arachidonyl phosphatidylinositol turnover in rabbit neutrophils by the calcium ionophore A23187. *Biochem. J.*, 194: 497, 1981.

41. Vanderhoek, J. V. and Feinstein, M. B.: Local anesthetics, chlorpromazine and propranolol inhibit stimulus-activation of phospholipase A₂ in human platelets. *Mol. Pharmacol.*, 16: 171, 1979.
42. Moncada, S. and Vane, J. R.: Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel walls. *N. Engl. J. Med.*, 300: 1142, 1979.
43. Hamberg, M., Svensson, J. and Samuelsson, B.: Thromboxanes. A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72: 2994, 1975.
44. Terragno, N. A., Terragno, D. A., Pacholczyk, D. and McGiff, J. C.: Prostaglandins and the regulation of uterine blood flow in pregnancy. *Nature*, 249: 57, 1974.
45. Terragno, N. A., McGiff, J. C., Murray, S. and Terragno, A.: Patterns of prostaglandin production in the bovine fetal and maternal vasculature. *Prostaglandins*, 16:847, 1978.
46. Mithcell, M. D., Jamieson, D. R. S., Sellers, S. M. and Turnbull, A. C.: 6-keto-PGF₁α: Concentrations in human umbilical plasma and production by umbilical vessels. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.*, 7:891, 1980.
47. Mesese, C. O., Fischer, C., Hofman, L. H. and Frolich, J. C.: Assessment of uterine and renal prostaglandin synthesis in pregnancy by gas chromatography mass spectrometry. *Inserm*, 91: 167, 1979.
48. Bay, W. H. and Ferris, T. F.: Factors controlling plasma renin and aldosterone during pregnancy. *Hypertension*, 1: 410, 1979.
49. Gerber, J. G., Hubbard, W. C. and Nies, A. S.: Uterine vein prostaglandin levels in late pregnant dogs. *Prostaglandins*, 17: 623, 1979.
50. Gerkens, J. F., Friesinger, G. C., Branch, R. A., Shand, D. G. and Gerber, J. G.: A comparison of the pulmonary, renal and hepatic extractions of PGE₂ and PGI₂, a potential circulating hormone. *Life Sci.*, 11: 1837, 1978.
51. Gerber, J. G., Payne, N. A., Murphy, R. C. and Nies, A. S.: Prostacyclin produced by the pregnant uterus in the dog may act as a circulating vasodepressor substance. *J. Clin. Invest.*, 67: 623, 1981.
52. Lewis, P. J., Boylan, P., Friedman, L. A., Hensby, C. N. and Downing, I.: Prostacyclin in pregnancy. *Brit. Med. J.*, 280: 1581, 1980.
53. Goodman, R. P., Killan, A. P., Brash, A. L. and Branch, R. A.: Prostacyclin production during pregnancy: Comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 142: 817, 1982.
54. Bussolino, F., Benedetto, C., Massobrio, M. and Camussi, G.: Maternal vascular prostacyclin activity in pre-eclampsia. *Lancet*, 1: 702, 1980.
55. Lewis, P. J., Shepherd, G. L., Ritter, J., Chan, S. M. T., Bolton, P. J., Jogee, M., Myatt, L. and Elder, M. G.: Prostacyclin and pre-eclampsia. *Lancet*, 1: 559, 1981.
56. Dadak, C., Kefalides, A., Sinzinger, H. and Weber, G.: Reduced umbilical artery prostacyclin formation in complicated pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 144: 792, 1982.
57. Ylikorkala, O., Malila, U. M., and Viinikka, L.: Amniotic fluid prostacyclin and thromboxane in normal preeclamptic, and some other complicated pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 141: 487, 1981.
58. Wallenburg, H.C.S. and Rotmans, N.: Enhanced reactivity of platelet thromboxane pathway in normotensive and hypertensive pregnancies with insufficient fetal growth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 144: 523, 1982.
59. Van Assche, F. A., Spitz, B., Vermylen, J. and Deckmyn, H.: Preliminary observations on treatment of pregnancy-induced hypertension with a thromboxane synthetase inhibitor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 148: 216, 1984.
60. Spitz, B., Deckmyn, H., Van Assche, F. A. and Vermylen, J.: Prostacyclin production in whole blood throughout normal pregnancy. *Clin. Exp. Hypertens.* In Press.
61. Betteridge, A.: Role of Ca²⁺ and cyclic nucleotides in the control of prostaglandin E production in the rat anterior pituitary gland. *Biochem. J.*, 186: 987, 1980.