

HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARAZO: PATOGENIA, EL PAPEL FUNDAMENTAL DEL ENDOTELIO VASCULAR



ÁREA HISTÓRICA
DEL CENTRO DE INFORMACIÓN INTEGRAL

P. López Jaramillo • C. Ruano • C. Félix • A. Calle •
F. Delgado • C. Sosa • F. Mariño • J. Rivera •
M. De Félix • E. Terán •

INTRODUCCION

La Hipertensión inducida por el Embarazo (HIE) es la enfermedad materna más común del embarazo, todavía es la mayor causa de mortalidad materna (1) y constituye una importante causa de muerte perinatal (2). Desgraciadamente este desorden permanece como un enigma, a pesar de los nuevos descubrimientos en su fisiopatología, que han llevado a un manejo terapéutico más racional. En el presente artículo discutimos los resultados obtenidos por nuestro grupo en pacientes andinas ecuatorianas y que nos permiten recomendar medidas predictivas y preventivas, así como nuestros descubrimientos en la fisiopatología de la enfermedad que han determinado que los investigadores de la Universidad Central sean internacionalmente reconocidos, que sus trabajos publicados sean citados permanentemente en revistas especializadas y sus resultados aplicados en países con mayor desarrollo. Esperamos que este artículo sensibilice a las autoridades relacionadas con el manejo de la Salud Pública en el país, para que este esfuerzo investigativo de la Universidad Central del Ecuador, pueda plasmarse en la resolución práctica de este grave problema nacional.

DEFINICIONES

Complejas clasificaciones de los desórdenes hipertensivos del embarazo han sido publicadas recientemente (3), pero estas no ayudan ni en el manejo clínico de la enfermedad ni en la investigación de la misma (4). Nosotros hemos utilizado la clasificación del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos que considera la hipertensión durante el embarazo como: a) HIE; una enfermedad específica del embarazo, o b) Hipertensión crónica usualmente esencial.

Algunos consideran a la HIE y preeclampsia como dos enfermedades diferentes, sin embargo nosotros consideramos que se trata de un mismo cuadro fisiopatológico de diferente severidad. El Término HIE entonces define a una enfermedad caracterizada por:

- 1) El desarrollo de una presión sanguínea mayor que 140/90 mmHg o alternativamente, un incremento en la presión sanguínea diastólica de más de 25 mmHg de aquellos valores observados a la semana 20 de edad gestacional.
- 2) Que cursa especialmente en primíparas.
- 3) Que aparece después de la semana 24 de gestación.
- 4) Que la paciente no presenta antecedentes de hipertensión o enfermedades renales, cardíacas o endócrinas.
- 5) Que la presión sanguínea retorna a sus valores normales dentro de los tres meses posteriores al parto.

A pesar de que la presencia de proteinuria significa una forma más severa de la enfermedad, no es indispensable, al igual que el edema, para el diagnóstico de HIE.

Por consiguientes nosotros categorizamos a la HIE como:

- a) Hipertensión Sola, aquella que cursa solamente con hipertensión arterial.
- b) Preeclampsia, aquella que a más de la hipertensión presenta proteinuria y/o edema.
- c) Eclampsia, que se caracteriza por la sintomatología anterior más convulsiones inducidas por la enfermedad.

La hipertensión arterial crónica, a pesar de que es una enfermedad que puede afectar negativamente el embarazo, no se discutirá en este artículo y para aquellos lectores interesados referimos las recientes revisiones de Redman (5) y Gallery (6).

CUADRO CLINICO

El espectro de manifestaciones de la HIE varía considerablemente (7) como especificado en la Tabla 1.

TABLA Nº 1
CUADRO CLINICO DE LA HIPERTENSION
INDUCIDA POR EL EMBARAZO

SISTEMA	MANIFESTACION
Nervioso	Cefaleas Convulsiones Coma Hemorragia intracraneal Disturbios visuales
Hemato-cardio-pulmonar	Hipertensión Edema pulmonar Edema generalizado Sangrado en los sitios de venopunción
Renal	Insuficiencia renal aguda Proteinuria
Otros	Dolor epigástrico Enzimas hepáticas elevadas Hiperreflexia Clonus Retardo del crecimiento fetal

Por un lado la embarazada puede presentarse cerca del término de su gestación con hipertensión moderada y éste ser el único dato clínico, el que usualmente no ocasiona mayores efectos negativos en el desarrollo del embarazo. Por otro lado la HIE puede desarrollarse a finales del segundo trimestre combinada con proteinuria, función hepática anormal, hiperuricemia, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal y desórdenes neurológicos. Obviamente esta variedad de presentaciones representa un reto para el equipo de salud en el objetivo de lograr una normal evolución del embarazo con una madre y un producto sanos.

A pesar de que la HIE es típicamente un desorden de primíparas, y que el apareamiento de hipertensión en una múltipara debe orientar a la investigación de una forma crónica de hipertensión arterial, no debemos olvidarnos que la HIE también puede ocurrir en múltiparas (8). Es interesante la observación de que el cambio de marido, y por consiguiente la exposición a un nuevo set de antígenos paternos, puede aumentar el riesgo de HIE en las múltiparas (9). Además la enfermedad puede presentarse superimpuesta a hipertensión arterial crónica, particularmente cuando

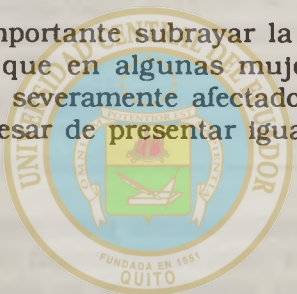
ha existido enfermedad renal subclínica; en éstos casos el pronóstico para la madre y el feto es definitivamente más grave que aquellos casos en que solamente se presenta la hipertensión crónica.

Otras formas pocos usuales de presentación de la enfermedad incluyen:

- a) Aparecimiento del cuadro clínico durante el parto o en el postparto inmediato (10).
- b) Eclampsia convulsiva en el postparto, casos en los cuales cerca de la mitad ocurren dentro de las 24-48 horas luego del parto (11).
- c) Síndrome "HELLP" caracterizado por hipertensión moderada, hemólisis, enzimas hepáticas altas y bajo conteo plaquetario (en inglés las siglas HELLP; 12).

En nuestro criterio esta terminología debería ser abolida ya que no representa un síndrome diferente sino una forma severa de HIE.

Finalmente es importante subrayar la heterogeneidad clínica de la enfermedad ya que en algunas mujeres, varios órganos y sistemas suelen estar severamente afectados, pero completamente normales en otras a pesar de presentar iguales niveles de tensión arterial.



FISIOPATOLOGIA

ÁREA HISTÓRICA

Desde largo tiempo atrás se ha propuesto que la HIE es un desorden primario del trofoblasto, y es así como la remoción de la placenta es la única cura para ésta enfermedad. También es claro que solo algunos de los aspectos clínicos maternos de la enfermedad son causados por la hipertensión. El único hallazgo patológico consistentemente encontrado es una intensa vasoconstricción acompañada siempre de reducción en el volumen intravascular y coagulación, que llevan a hipofunción del lecho vascular útero placentario y dan signos maternos a nivel de riñones, hígado y cerebro.

La etiología de la HIE permanece desconocida sin embargo una considerable cantidad de nuevos conocimientos han sido recientemente descubiertos. En la figura 1 se detallan las posibles vías fisiopatológicas de la enfermedad propuestas por nosotros. A continuación discutiremos algunos de los hallazgos etiopatogénicos que soportan ésta propuesta.

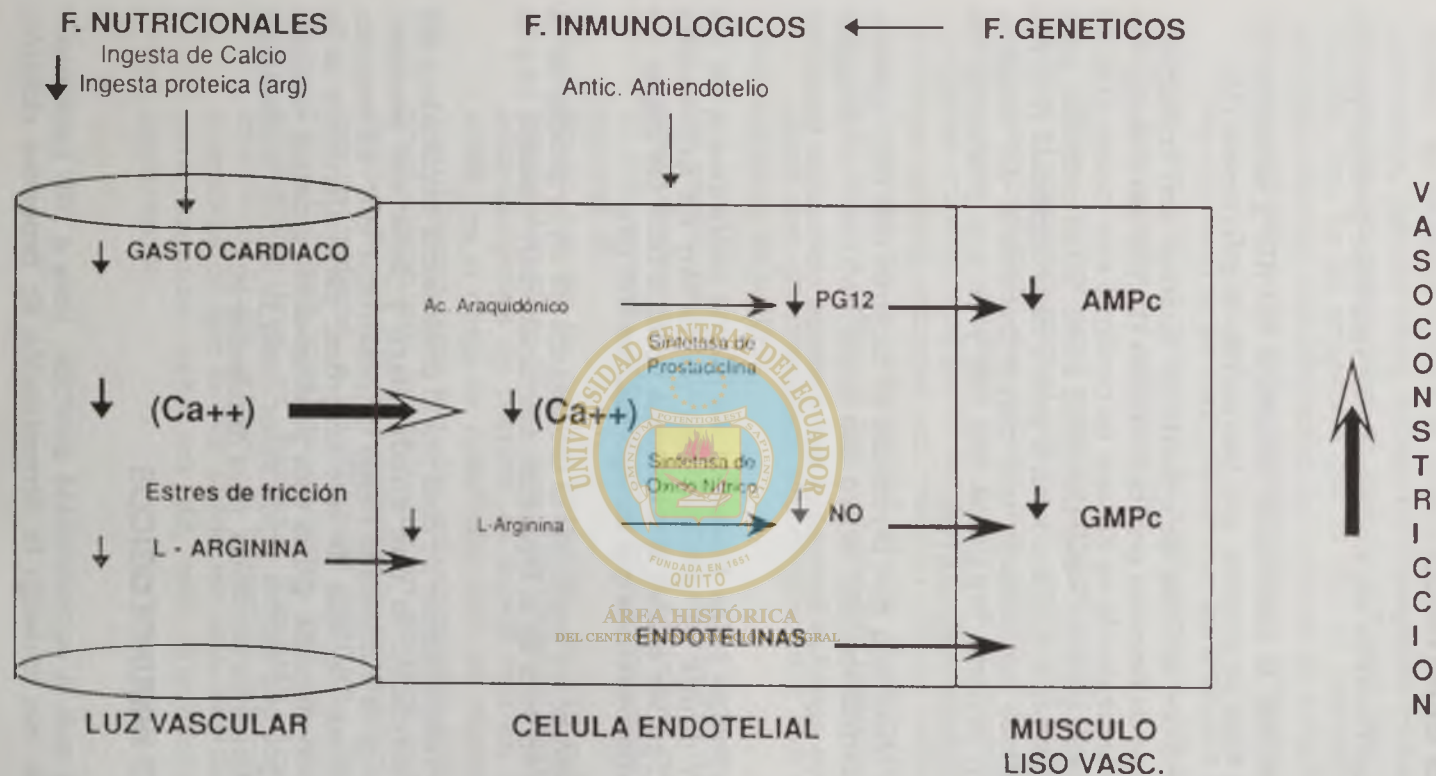


FIG.1.- FISIOPATOLOGIA DE LA HIE.: Los factores genéticos, inmunológicos y / o nutricionales afectan al endotelio vascular, determinando disminución de la producción de PG12 y NO, los cuales ejercen su acción sobre músculo liso vascular a través de AMPc y GMPc respectivamente. Estas alteraciones conducen finalmente a un estado de vasoconstricción.

FACTORES GENETICOS

Algunas líneas de evidencia sugieren una base genética para la HIE, así:

Es conocida la aumentada frecuencia del HIE y eclampsia en hermanas e hijas de mujeres que han sufrido la enfermedad (13).

Un reciente análisis de cohorte de familias con eclampsia, sugirió un tipo de herencia genética recesiva (14,15), sin embargo un análisis similar realizado en Escocia no confirmó este modelo (16). El gen responsable para esta susceptibilidad a HIE no es conocido, pero se ha propuesto que el cromosoma 6 podría estar implicado (17). Así autores ingleses encontraron una mayor frecuencia del antígeno HLA-DR4 en mujeres británicas con HIE y en sus productos, en relación a mujeres controles (18).

Se ha observado que hermanas de mujeres con HIE, quienes también desarrollaron HIE, tienen una mayor frecuencia de antígeno HLA-DR4 que aquellas hermanas que tuvieron embarazos normales (19).

Sin embargo estos hallazgos no fueron confirmados en un estudio en donde se incluyó una población de primíparas americanas, en las cuales la incidencia de HLA-DR4 fue mayor en las mujeres normotensas que en aquellas con HIE (20).

También se ha implicado al cromosoma 13 en la génesis de la enfermedad en vista de la reportada asociación entre trisomía 13 y la HIE (21).

Independientemente de cuál sea el cromosoma implicado y del modo de herencia, lo que queda claro y debe ser siempre considerado es el aumentado riesgo de desarrollar HIE en mujeres con una historia familiar de este desorden, particularmente si la madre ha sido afectada. Quizá ésta predisposición genética explique también el por qué ciertas poblaciones como la andina ecuatoriana son particularmente sensibles para desarrollar HIE.

FACTORES INMUNOLOGICOS

El por qué la susceptibilidad genética lleva a HIE permanece desconocida, sin embargo la demostración de depósitos electrón

densos en biopsias renales de mujeres con HIE (22) y que el lecho placentario, algunas veces, semeja un transplante rechazado (23) ha aumentado las propuestas de que la HIE sea una enfermedad inmune. Así, se ha propuesto que la HIE es una enfermedad del complejo inmune, con alteración del sistema de complemento (24). Sin embargo esto no ha sido consistentemente demostrado (25).

Por otro lado se ha comprobado que los linfocitos maternos de mujeres con HIE no muestran la hiporespuesta celular a células fetales que es típica del embarazo (26).

Estas observaciones soportan indirectamente la propuesta de que en el embarazo normal existen antígenos con reacción cruzada linfocito-trofoblasto, los cuales dan origen a la formación de anticuerpos bloqueadores que previenen el reconocimiento de antígenos trofoblásticos por la madre (27). Si estos anticuerpos son faltantes, existiría entonces una reacción inmune materno fetal que sería la causa de la enfermedad. Hasta el momento no se ha reportado ninguna evidencia que sustente ésta hipótesis.

Otras dos observaciones son consistentes con los aspectos inmunológicos de la HIE:

- 1.- Un cambio de marido en mujeres multiparas da lugar a un riesgo de desarrollar HIE, similar al del primer embarazo, esto ha sido asociado con incompatibilidad inmunológica paterno-materna (9).
- 2.- En un estudio de casos y controles, de 110 primíparas que desarrollaron el HIE y que previamente usaron métodos anticonceptivos de barrera, se asoció con un aumento del 100% en el riesgo de desarrollar HIE, en relación a mujeres que utilizaron otros métodos anticonceptivos (28). Los autores propusieron que los métodos en barrera aumentaron la incidencia del HIE por prevenir la exposición del sistema inmune materno a los antígenos paternos. Sin embargo es conocido que muchas mujeres que no usan métodos anticonceptivos en barrera, también desarrollan la enfermedad. En verdad, al momento las evidencias son sugestivas de que la HIE pueda ser una enfermedad inmune pero muchos aspectos de esta hipótesis requieren confirmación.

FACTORES PLACENTARIOS

Muy tempranamente en el estudio de esta enfermedad se asignó un importante papel en la etiopatogenia de la misma a la placenta, a tal punto que el nombre de Toxemia del Embarazo fue atribuido a que este órgano produciría toxinas que desencadenan la enfermedad. Actualmente no cabe duda de que existen anormalidades morfológicas y fisiológicas en la placenta de mujeres con HIE:

- 1.- En embarazos normales el trofoblasto invade las arterias espirales del lecho vascular útero placentario, convirtiéndolas en vasos capacitantes que transportan un aumentado flujo sanguíneo en condiciones de baja presión. Este proceso llamado placentación ocurre dentro de las 10 primeras semanas de gestación con una segunda ola de invasión trofoblástica aproximadamente a las 20 semanas (29).

Se ha demostrado que en muchas mujeres que desarrollaron HIE, este fenómeno de segunda ola de invasión está ausente, lo que lleva a que las arterias espirales se engrosen con músculo liso, lo que limita el flujo sanguíneo útero placentario y a que tenga una mayor fuerza de contracción en respuesta a vasoconstrictores circulantes o locales.

- 2.- Una segunda lesión que puede ocurrir en la HIE moderada o severa es la de la aterosclerosis aguda, proceso en el cual las arterias espirales sufren necrosis fibrinoide e infiltración semejante a la lipídica en sus paredes (30).

Si esto es una extensión de la falla de la placentación normal o un proceso independiente, o si el mecanismo que previene la placentación normal ocurre en primer lugar, todavía no es conocido. Lo que es cierto es que estas anormalidades son capaces de reducir el flujo sanguíneo útero placentario y en casos severos causan infartos de la placenta y abrupción de la misma, fenómenos que pueden acompañar a la HIE severa (31).

- 3.- Otros cambios observados en la placenta incluyen denervación incompleta del sistema adrenérgico uterino alrededor de las arterias espirales, aumentada producción tisular de noradrenalina (32) y reducción en el rango de producción de prostaciclina y tromboxano (33).

Todas estas anormalidades promueven vasoconstricción local e inversión de la relación prostaciclina/tromboxano, que lleva a mayor agregación plaquetaria y a coagulación intravascular local.

También se ha demostrado que estas alteraciones placentarias llevan a una mayor producción de progesterona, la cual, in vitro, inhibe la síntesis placentaria de prostaciclina pero no la de tromboxano (34). Estos hallazgos podrían explicar el por qué la incidencia de HIE es más frecuente en condiciones como embarazo múltiple (35) y mola hidatiforme (36), situaciones en las cuales hay una incrementada masa de trofoblastos. Todas estas anormalidades constituyen el escenario para isquemia útero-placentaria y fácilmente explica los problemas fetales encontrados en HIE. Sin embargo, ninguna de las manifestaciones clínicas maternas generales pueden ser explicadas solamente por estas anormalidades; es posible que estas sean parte de un proceso generalizado de disfunción de las células endoteliales vasculares (37), o alternatively que la placenta libere un factor dentro de la circulación materna que sea capaz de causar daño endotelial y por tanto las manifestaciones clínicas maternas de la HIE.

FACTORES DE COAGULACION

La HIE severa se acompaña por coagulación intravascular diseminada; además recientemente se han demostrado cambios crónicos menos severos de agregación plaquetaria y coagulación durante el embarazo normal y en mujeres con HIE (38). La mayoría de trabajos concuerdan en la demostración de que la trombocitopenia acompaña siempre a la HIE severa (39), lo que presumiblemente refleja un aumento en el consumo plaquetario a pesar de que algunos han demostrado una inmunoglobulina G ligadora de plaquetas, situación que soporta la posibilidad de un mecanismo inmune mediando esta disminución plaquetaria (40). La vida media de las plaquetas está reducida en las mujeres con HIE (41), pero esto probablemente no se debe a un cambio intrínseco de la actividad plaquetaria (42), y estos hallazgos parecen más compatibles con aumento en el consumo plaquetario, a pesar de que no todos los estudios in vitro han demostrado una disminución de la agregación plaquetaria estimulada por diferentes sustancias (43,44).

Al igual que la trombocitopenia y la disminuida vida media de las plaquetas, existen cambios en la coagulación y en la fibrinólisis

de las mujeres con HIE. La relación del antígeno relacionado al factor VIII con la actividad coagulante del factor VIII, es mayor en mujeres con HIE comparadas con embarazos normales (45), talvez como un resultado de daño de la célula endotelial vascular (46), propuesta que es soportada por los altos niveles de fibronectina encontrados en estas pacientes (47). Se ha encontrado también que la HIE se acompaña por una disminuida actividad de la antitrombina III plasmática (48), lo que sugiere un aumento en la coagulación. Estos cambios reflejan la aumentada coagulación intravascular y la incrementada fibrinolisis que pueden ser interpretados como el reflejo de un bajo nivel de coagulación intravascular diseminada en mujeres con HIE.

FACTORES HOMEOSTATICOS DE VOLUMEN

El embarazo normal se acompaña por ganancia de peso y expansión del volumen extracelular materno, estas adaptaciones fisiológicas normales significan una serie de adecuaciones de la mujer embarazada (49). Cuando el edema fue reconocido como una manifestación clínica de la enfermedad, se pensó que estas mujeres tenían una sobrecarga de volumen y debían recibir por consiguiente diuréticos (50), sin embargo más tarde se encontró que el volumen plasmático de las mujeres con HIE estaba disminuido en relación a mujeres con embarazo normal (51,52), y que el grado de la expansión del volumen plasmático materno se correlacionaba significativamente con el peso del recién nacido en el embarazo normal (53), y en aquellos embarazos con retardo del crecimiento intrauterino (54) y complicados con HIE (55).

Datos que sugieren un papel del volumen sanguíneo materno en la manutención de una adecuada perfusión placentaria. En la HIE se ha reportado también una lenta excreción de sodio infundido y una respuesta renal normal a la depleción del volumen intravascular (56), lo que probablemente significa que esta reducción en el volumen plasmático tiene consecuencias fisiológicas y está relacionado con el desarrollo de la insuficiencia renal aguda que se observa en la HIE severa (57).

A pesar de que han transcurrido más de 40 años desde que se reportó por primera vez esta reducción de volumen plasmático (58), los mecanismos que producen esta anormalidad no han sido dilucidados. Es improbable que sea el resultado de pérdida de sodio, ya que mujeres con HIE no presentan una respuesta natriurética exagerada de frente a infusión salina (59), pero puede en

parte ser debido a una disminución de la presión coloideosmótica plasmática (60-63) o a un aumento de esta presión intersticial (64). Actualmente existen evidencias de que la permeabilidad capilar se encuentra alterada en mujeres con HIE (55). Es conocido que ciertos factores como el péptido natriurético atrial (65), la endotelina (66), y sustancias séricas maternas citotóxicas para el endotelio vascular (67), pueden alterar la permeabilidad capilar en mujeres con HIE, sin embargo no se han realizado estudios en el objetivo de determinar cambios en la permeabilidad capilar en relación a los factores anteriormente mencionados.

Cualquiera que sea el mecanismo que lleva a la reducción del volumen plasmático, el mayor efecto de esta anormalidad probablemente esté relacionado a una falla en el gasto cardíaco con la consecuente hipoperfusión de los órganos. Estudios hemodinámicos recientes mostraron que el embarazo normal se acompaña por un incremento en el gasto cardíaco, una disminución en la presión coloideosmótica, una disminución en la resistencia vascular pulmonar y sistémica, pero sin cambios en la presión venosa central (68). Las mujeres con HIE presentan cambios hemodinámicos cuyos resultados han sido conflictivos, así, un grupo mostró baja resistencia vascular sistémica con alto gasto cardíaco y otro con bajo gasto cardíaco y alta resistencia vascular sistémica (69). Recientemente (70), se ha sugerido que estas diferencias puedan deberse a la administración de líquidos intravenosos inmediatamente antes de las mediciones, o porque fueron realizadas durante la labor del parto, momento en el cual el gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica aumentan.

DEL CENTRO DE INFORMACIÓN INTEGRAL

En este estudio realizado en 44 nulíparas con severa HIE, antes de que cualquier tratamiento fuera iniciado se demostró claramente la presencia de un bajo gasto cardíaco y una alta resistencia vascular sistémica.

FACTORES DE REACTIVIDAD VASCULAR

El embarazo normal se caracteriza por refractariedad a la infusión de Angiotensina II (AII;71), la que se manifiesta ya en el primer trimestre (72); esta pérdida de sensibilidad al afecto presor de la AII esta ausente en la HIE (71). Vasos de epíplon materno de mujeres con HIE mostraron una aumentada contracción en respuesta a AII y potasio en relación a mujeres normotensas (73), de igual manera arterias epigástricas de mujeres con HIE son más sensitivas a noradrenalina y cloruro de calcio (74). Varios

mecanismos se han implicado en estos fenómenos, así, se conoce que en el embarazo normal la AII es necesaria para el mantenimiento de la presión sanguínea (75), y que las concentraciones plasmáticas de renina, aldosterona y AII se encuentran incrementadas durante el embarazo en relación al no embarazo (76). Estos cambios en el sistema renina-angiotensina-aldosterona son probablemente secundarios a la mayor demanda de sodio corporal (77) y no puramente autónomos, ya que la fracción plasmática de estas sustancias pueden ser suprimidos por sodio dietético o intravenoso (78-79), sin que se eleve la presión arterial en el embarazo normal. Además, la combinación de la infusión salina intravenosa y el aumento de sal dietética durante el embarazo normal son incapaces de reducir la actividad de renina plasmática a los valores observados en el no embarazo (59) y deben existir otros factores, probablemente de origen placentario que estimulen la liberación basal de renina desde los riñones y talvez de otros tejidos.

Interesantemente las concentraciones plasmáticas maternas de renina, aldosterona y AII están disminuidas en mujeres con HIE, lo que es controversial a la luz de que el volumen plasmático está disminuido en esta enfermedad. Tratando de explicar esta controversia se ha demostrado que la renina plasmática en mujeres con HIE puede ser suprimida aún con la administración de muy bajos niveles de sodio y estimulada por la posición decúbito derecho (80), lo que sugiere que la secreción basal de renina está disminuida en mujeres con HIE y que puede ser suprimida o estimulada fácilmente. En soporte de esta propuesta se ha demostrado una disminución de gránulos conteniendo renina en muestras renales de mujeres con HIE, lo que sugiere un agotamiento de la producción renal de renina; desgraciadamente en este estudio no se cuantificó la renina plasmática (81). Si bien estos resultados sugieren que la secreción basal de renina está disminuida en mujeres con HIE, no sabemos si esto se debe a una anomalía de los riñones, del lecho vascular uteroplacentario, o de la vasculatura materna.

Independientemente de la reducción de las concentraciones plasmáticas de renina y AII en la HIE, existe una sensibilidad aumentada al efecto presor de la AII exógena infundida a estas pacientes, aún antes de que presenten cualquier manifestación clínica de la enfermedad. Este hallazgo ha sido un soporte para utilizar el test de sensibilidad a la AII como un predictor de mujeres en riesgo de desarrollar HIE (82). Se ha propuesto que el mecanismo que explicaría estos hallazgos son el resultado de una falla del mecanismo de pérdida de sensibilidad de los receptores de AII (83), sin embargo este trabajo ha sido seriamente cuestionado

(84). Gant y Cols propusieron que la refractoriedad a la AII infundida en el embarazo normal se debía a la aumentada producción de prostaglandinas vasodilatadoras y/o 5-alfa-dihidroprogesterona (85). Como la prostaciclina es tanto un vasodilatador como un estimulador de la liberación de renina (86), fácilmente se propuso entonces, que una deficiencia de esta sustancia podría explicar tanto la reducción en la secreción basal de renina, así como la aumentada sensibilidad al efecto de la AII infundida en mujeres con HIE. En verdad, la deficiencia de prostaciclina ha sido propuesta como un mecanismo esencial en la fisiopatología de la HIE. En la década pasada enormes contribuciones se realizaron en términos de clarificar el papel de las prostaglandinas en el desarrollo de la HIE (87). Inicialmente se postuló que la deficiencia de Prostaglandina E2 (PGE2) sería la responsable de la vasoconstricción (88,89), sin embargo ya que la PGE2 es rápidamente inactivada en pulmones, se propuso alternativamente que la deficiencia de prostaciclina resultaría en un exceso relativo del tromboxano derivado de plaquetas y placenta, sustancia que es vasoconstrictora y agregante plaquetaria. A pesar de las dificultades metodológicas para cuantificar prostaglandinas y aún más de la dificultad de interpretar estos resultados (90), esta hipótesis ha sido rápidamente aceptada y ha llevado al uso de bajas dosis de aspirina en el embarazo, como método para prevenir la HIE, y que lo discutiremos a continuación.

Ciertamente esta hipótesis es atractiva, ya que la prostaciclina es también un vasodilatador y un inhibidor de la agregación plaquetaria. Esta es producida por el endotelio vascular, glomerulo y placenta, y su producción está probablemente incrementada en el embarazo normal (91) y reducida en mujeres con HIE.

Estas alteraciones no son suficientes para explicar las manifestaciones maternas generalizadas de esta condición, ya que la producción de prostaciclina por la placenta es muy pequeña.

Por otra parte también es posible que las células endoteliales maternas, y en algunas ocasiones el glomerulo produzcan cantidades inadecuadas de prostaciclina (33). De acuerdo con esta propuesta se ha demostrado una reducción de la excreción urinaria de los metabolitos de la prostaciclina en mujeres con HIE (91,92), pero otros reportes no confirmaron estos hallazgos (93,94).

Recientemente se ha demostrado que la producción sistémica de tromboxano se incrementa en las mujeres con HIE (95) y el balance entre las acciones contrarias de tromboxano y prostaciclina son por lo tanto fuertemente inclinadas hacia la acción

vasoconstrictora y agregante plaquetaria del tromboxano. Por otra parte, Schiff y Cols no encontraron una diferencia en la relación del tromboxano B2/6-keto-prostaglandina F1 alfa, metabolitos estables del tromboxano A2 y de la prostaciclina respectivamente, entre mujeres con HIE no tratadas y mujeres embarazadas normales (96); sin embargo en este estudio se analizan solamente las concentraciones séricas, las cuales no son útiles para medir la actividad de las prostaglandinas (90). Benigni y Cols (97) usando mediciones espectrofotométricas con cromatografía de gas/masa, observaron una reducción de la excreción urinaria de 6-keto-prostaglandina F1 alfa en etapas tan tempranas de la gestación como a las 12 semanas, en mujeres consideradas como de alto riesgo de desarrollar HIE. Por otra parte, solamente 3 de 33 mujeres estudiadas desarrollaron HIE, este dato puede implicar que la reducción de producción de prostaciclina no provoca una alteración de la evolución del embarazo. De esta forma podemos concluir que el rol de la prostaciclina y el tromboxano en la HIE son todavía conflictivos.

SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

Sorprendentemente pocos estudios han examinado la actividad del sistema nervioso simpático en mujeres con HIE. Usualmente las catecolaminas en plasma y orina como índices de la actividad del sistema nervioso simpático son de uso limitado, pero algunos estudios sugieren que la actividad simpática en mujeres con HIE es similar al embarazo normal (98). Sin embargo, el hecho de que la presión sanguínea pueda ser rápidamente controlada por el uso del alfa y beta bloqueadores en mujeres con HIE, sugieren que la actividad simpática puede mejorar el desarrollo o mantenimiento de esta condición.

FACTORES NUTRICIONALES: INGESTA DE CALCIO

En 1990, Belizán y Villar (99) propusieron la existencia de una relación causal entre la deficiente ingesta de calcio y la HIE, a partir de observaciones realizadas en Guatemala, donde la población presenta una baja incidencia de preeclampsia -eclampsia asociada con una alta ingesta de calcio. Estudios epidemiológicos posteriores demostraron conscientemente una relación inversa entre la ingesta de calcio y los niveles de tensión arterial en diferentes poblaciones (100,101).

Nosotros observamos (102) , mediante una encuesta nutricional en 74 jóvenes gestantes de la zona andina ecuatoriana, que la ingesta de calcio era muy reducida, apenas 60% de la recomendada por la Organización Mundial de la Salud (103). Esta deficiencia era particularmente grave entre las adolescentes embarazadas, que constituían un tercio de la muestra estudiada, y entre las cuales la incidencia de HIE fue notablemente mayor. Se observó, además, que las mujeres que desarrollaron HIE consumían un promedio de 100 mg/día menos calcio que las gestantes que permanecieron normotensas. Estos resultados apoyaban la hipótesis de Belizán y Villar (99), y sugerían que el deficiente consumo de calcio podía constituir un factor de riesgo adicional de HIE en la población Andina del Ecuador.

Realizamos, a continuación, dos ensayos clínicos con el objetivo de averiguar el efecto del suplemento alimentario con calcio en la incidencia de HIE en mujeres con una ingesta deficiente del mineral. La inclusión de las mujeres en el grupo tratado o placebo fue aleatoria y ni las pacientes ni el médico sabían en qué grupo estaban siendo incluida cada paciente (ensayo "doble ciego"). En el primer estudio (104), que incluyó 106 primigrávidas sanas, jóvenes, residentes en Quito (2.800 metros de altitud), se observó que la administración de 2 g/día de calcio elemental a partir de las 24 semanas de gestación hasta el día del parto produjo una incidencia de HIE de 4,1% en el grupo tratado, frente al 27,9% en el grupo que recibió placebo. Además los valores promedios de tensión sistólica y diastólica durante el embarazo y posparto ajustados según los valores pretratamiento (semana 24), en cada grupo, fueron significativamente más bajos en el grupo que recibió calcio que en el grupo placebo (ANCOVA, tensión sistólica $p < 0,001$ y tensión diastólica $p = 0,015$). Las variaciones de la tensión sistólica y diastólica semana a semana, fueron significativamente diferentes entre los grupos (ANCOVA, tensión sistólica $p = 0,01$ y tensión diastólica $p = 0,004$), con un incremento mayor en el grupo placebo que en el grupo con suplemento.

El segundo ensayo clínico (105) incluyó 56 primigrávidas de iguales características a las anteriores, pero que fueron consideradas de alto riesgo para el desarrollo de HIE por presentar una prueba de cambio de decúbito (roll-over-test) positiva. Esta prueba sirve para la identificación de embarazadas en riesgo de preeclampsia. Consiste en observar la variación de la tensión arterial que se produce al cambiar de la posición de decúbito lateral izquierdo a la de decúbito supino. Si la tensión diastólica se incrementa en 20 mm Hg la prueba es positiva. En un estudio anterior realizado en 113

primigrávidas andinas, se demostró que esta prueba fue útil para predecir la aparición de HIE con una sensibilidad de 87%, una especificidad de 92%, un valor predictivo positivo de 87,5%, y un valor predictivo negativo de 92,5% (106). En el segundo ensayo clínico, el suplemento de calcio redujo sensiblemente la frecuencia de HIE, que fue 71% en el grupo placebo y 14% en el grupo con suplemento. Además, el suplemento de calcio se asoció con una mayor duración de la gestación y un mayor peso del recién nacido. Estos resultados confirmaron informes previos de que el suplemento con calcio baja la tensión arterial materna durante el embarazo (107, 108) y demostraron que en gestantes con ingesta insuficiente de calcio se reduce la frecuencia de HIE (Tabla 2).

TABLA Nº 2
EFFECTO DE LA SUPLEMENTACION CON CALCIO
EN EMBARAZADAS ANDINAS ECUATORIANAS

	EVOLUCION DE LA GESTACION	GRUPO SUPL	GRUPO PLACEBO
		n = 55	n = 51
POBLACION GENERAL	Duración de la gestación (sem)	39.3 (0.08)	38.7 (0.7)
	Peso al nacimiento (g)	3097 (398)	2832 (496)
	Incidenia de HIE (%)	4.1	27.9
		n = 22	n = 34
POBLACION DE ALTO RIESGO (ROT +)	Duración de la gestación (sem)	39.2 (1.2)	37.4 (2.3)
	Peso al nacimiento (g)	2936 (396)	2685 (427)
	Incidenia de HIE (%)	14	71

* Los resultados se expresan como el promedio desvío standar.

Sobre la base de estos estudios sugerimos que en poblaciones similares a las estudiadas (jóvenes primíparas que residen en gran altitud y consumen poco calcio), que presentan alta frecuencia de HIE y altas tasas de mortalidad materna y perinatal asociadas con HIE, suplementar la alimentación con calcio o conseguir una ingesta adecuada del elemento durante el embarazo es un método barato y eficaz para reducir la incidencia de la enfermedad. Este tratamiento debe ser considerado de elección frente a otras medidas propuestas, tales como la administración de dosis bajas de aspirina (109).

METABOLISMO DEL CALCIO

El metabolismo del calcio se modifica durante el embarazo, sobre todo para compensar el activo flujo transplacentario de calcio al feto, que aumenta desde 50 mg/24h a las 20 semanas de gestación hasta un máximo de 350 mg/24h a las 35 semanas. El total de calcio acumulado en el feto a término es aproximadamente de 30 g., de los cuales 20 se depositan durante el tercer trimestre (110). Además, el equilibrio del calcio es afectado por la dilución que produce en este elemento la expansión de volumen del líquido extracelular, así como por la hipercalciuria fisiológica que resulta del aumento de la tasa de filtración glomerular durante el embarazo (111). Para mantener un balance positivo del elemento, la embarazada necesita asimilar más calcio de la dieta que la mujer no embarazada. De hecho, los niveles plasmáticos de 1,25-dihidrocolecalciferol, posiblemente de origen placentario (112), aumentan durante el embarazo para facilitar la absorción intestinal de calcio (113). Además, se ha recomendado que se incremente sustancialmente la ingesta del mineral durante el embarazo, para asegurar que se satisfaga esta mayor necesidad de calcio (114).

La mayor parte de los estudios realizados han demostrado que los niveles de calcio sérico total disminuyen en la embarazada paralelamente con las concentraciones séricas de albúmina (115,116). A pesar de que algunos informes indican que los niveles de calcio iónico sérico están disminuidos o que no se alteran durante el embarazo (117,118), recientemente se ha sugerido que el "calcio iónico verdadero" (calcio iónico sérico corregido según las concentraciones de albúmina, ya que los valores determinados mediante analizadores de calcio iónico varían según los niveles de albúmina sérica) aumenta durante el embarazo normal (119). Estas discrepancias pueden deberse a que, como nosotros hemos observado, las concentraciones de calcio iónico durante la gestación están relacionadas con el consumo de calcio en la dieta. Así, las mujeres con baja ingesta del mineral presentaron una disminución del mismo durante el embarazo, en tanto que las mujeres que recibieron suplemento de calcio mostraron un aumento considerable de las concentraciones séricas de calcio iónico (120).

Estos datos sugieren que las principales adaptaciones fisiológicas del metabolismo del calcio durante la gestación están dirigidas a mantener los niveles de calcio iónico sérico dentro de sus estrechos límites fisiológicos para compensar la expansión del volumen extracelular, el aumento de la excreción urinaria y la

transferencia de calcio al feto. En poblaciones con baja ingesta del elemento, el suplemento con calcio es crítico para asegurar su adecuada disponibilidad.

A pesar de que algunos autores han observado niveles normales de calcio iónico sérico (121,122) en pacientes con HIE, otros han descrito importantes reducciones (123, 124). Además, la HIE se asocia con una menor excreción urinaria del catión (125). Es interesante notar que en nuestro propio estudio, en el que demostramos que el suplemento de calcio disminuye la incidencia de HIE, observamos que las dos únicas mujeres en el grupo con suplemento que desarrollaron HIE no mostraron un aumento en las concentraciones de calcio iónico sérico, en tanto que las 47 que permanecieron normotensas sí lo hicieron (104).

MECANISMO DE ACCION DEL CALCIO: PROSTACILINA vs OXIDO NITRICO

Originalmente propusimos que el suplemento con calcio podía afectar la síntesis vascular de prostaciclina (124), en la medida en que esta síntesis es relativamente dependiente del calcio extracelular (125). Sin embargo, recientemente demostramos que el suplemento de 2g/día de calcio elemental en la segunda mitad del embarazo no aumenta la producción de prostaciclina en el tejido vascular materno-fetal (126). Por lo tanto, lo que se propone es que el suplemento con calcio reduce la frecuencia de HIE porque mantiene los niveles de calcio iónico sérico dentro de sus estrechos márgenes fisiológicos, cruciales para la producción de óxido nítrico (NO) en el endotelio vascular. Esta poderosa sustancia vasodilatadora podría ser la responsable de mantener la vasodilatación que caracteriza el embarazo normal.

Esta hipótesis se basa en el hecho de que el endotelio vascular es capaz de producir NO o Factor Relajante Derivado del Endotelio (EDRF; 130), a partir del aminoácido L-arginina (131), por acción de una enzima calcio dependiente, la sintetasa constitutiva de NO (132). Se ha demostrado que el NO tiene una función fundamental en el control del flujo sanguíneo y de la tensión arterial (133,134). Así, el sistema cardiovascular se mantendría en un estado de vasodilatación activa por la generación basal de NO a partir de L-arginina (135), en presencia de concentraciones fisiológicas de calcio iónico sérico (136).

ENDOTELIO VASCULAR: LA CELULA CLAVE EN LA GENESIS DE HIE.

El endotelio vascular está regulado por un complejo control parácrino y si la HIE es el resultado de un daño sistémico de las células endoteliales, el mecanismo subyacente debe ser multifactorial (genético, inmunológico y/o nutricional). Esta alteración se expresaría por una disminución en la síntesis de sustancias vasoactivas como la PGI₂ y el NO derivado del endotelio.

Nosotros hemos demostrado (135) que la producción de PGI₂ está disminuida en arterias epiplóicas y umbilicales de mujeres con HIE en relación a las mujeres embarazadas normales, en tanto que la generación de PGI₂ por arterias epiplóicas de mujeres embarazadas normales fue similar a la observada en mujeres no gestantes (Fig. 2).

Recientemente se ha demostrado que las arterias de animales gestantes presentan una mayor actividad de EDRF (138), y que las arterias umbilicales de mujeres con HIE presentan una síntesis menor de NO que las de mujeres con embarazo normal (139). Por otra parte, se ha reportado que los vasos de las vellocidades placentarias humanas producen NO, y que la actividad de la enzima sintetizadora de NO es mayor a este nivel en relación al cordón umbilical y a los vasos coriónicos (140).

En esta misma línea, nosotros estudiamos mujeres inglesas (141) demostramos una relación inversa entre la excreción de NO₂ en mujeres embarazadas y sus presiones sanguíneas sistólica, diastólica y media en el tercer trimestre de la gestación ($p=0.05$), así como en los cambios en la presión sistólica ($p=0.001$), presión diastólica ($p=0.03$), y presión media ($p=0.03$) entre el primer y el tercer trimestre (Fig. 3).

Años atrás se demostró que la liberación de EDRF es dependiente del flujo de calcio iónico a través de la membrana (142) y recientemente se ha caracterizado a la enzima sintetizadora de NO en el endotelio vascular como una enzima calcio-dependiente (143). Hace poco demostramos que pequeñas variaciones en las concentraciones de calcio iónico extracelular, similares a las observadas en las mujeres gestantes andinas, afectan profundamente la formación de NO en el endotelio vascular (144).

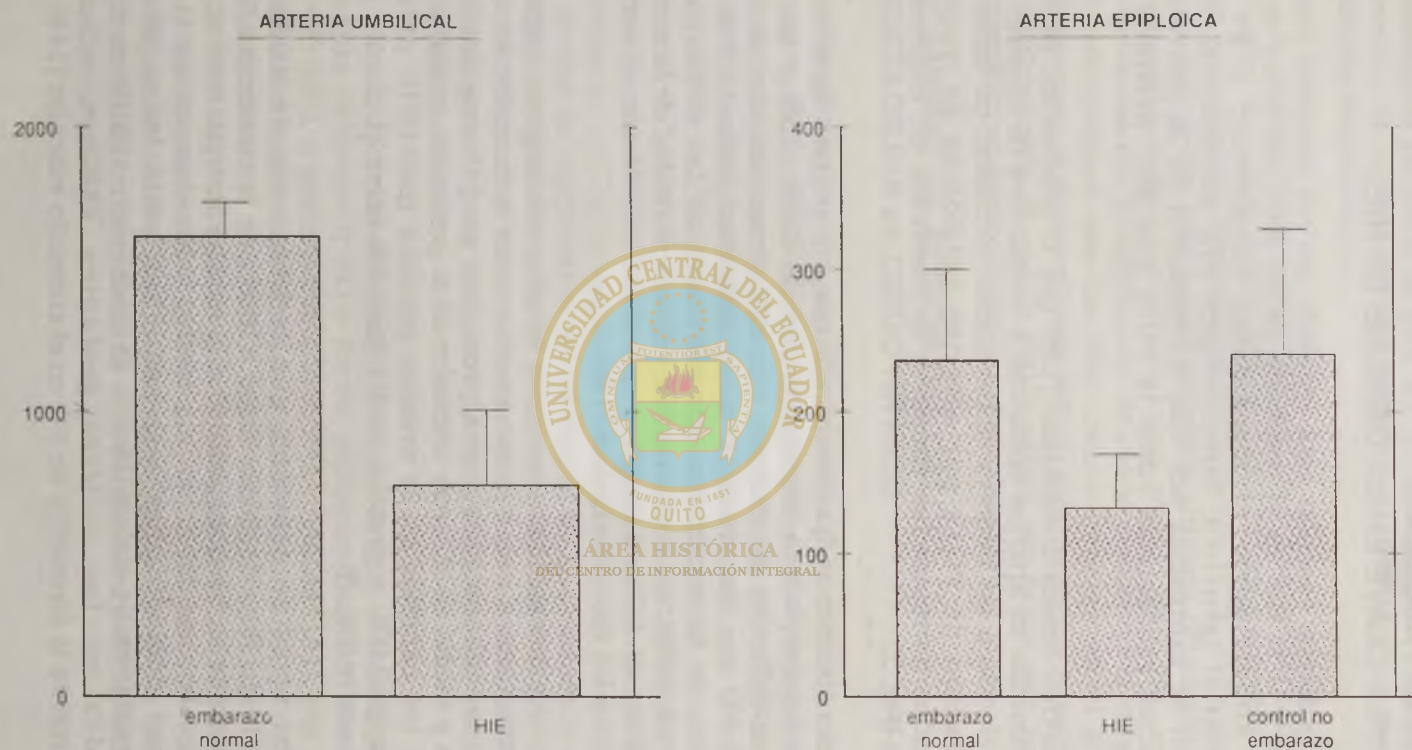


FIG.2 - Producción de G - Keto - prostaglandina F 1 α por arterias umbilicales y epiploica de mujeres con embarazo normal, HIE y mujeres no embarazadas

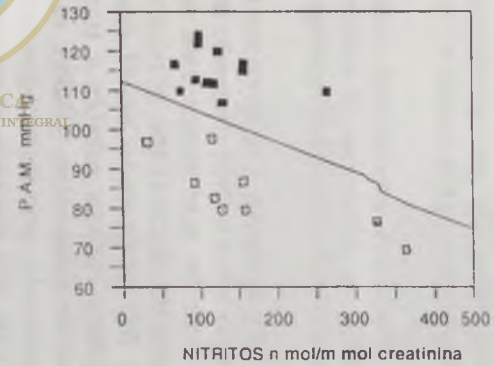
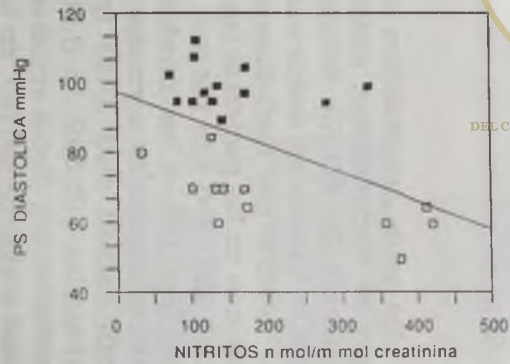
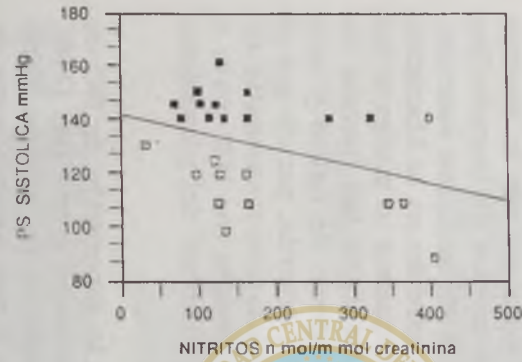


FIG. 3.- Relación inversa entre concentraciones urinarias de nitritos y niveles de presión sanguínea en embarazadas inglesas.



Así, la liberación basal de NO fue máxima cuando la concentración de calcio iónico extracelular utilizada para perfundir una aorta con endotelio intacto, fue 1,25 mmol. Cuando las concentraciones de calcio se aumentaron a 1,5 mmol o se disminuyeron a 1,0 mmol se observó una disminución significativa (ANOVA; $p < 0,05$) en la liberación basal de NO. Además, la liberación de NO inducida por acetilcolina fue también dependiente de la concentración calcio iónico extracelular (145).

Factores mecánicos como el "estrés de fricción" y el flujo pulsátil, en presencia de concentraciones fisiológicas de calcio, son los probables estímulos fisiológicos para la liberación de NO.

En la figura 1 se propone el mecanismo fisiológico de liberación de óxido nítrico (NO) derivado del endotelio vascular. El flujo pulsátil y la fricción que ejerce éste sobre las células endoteliales abren canales de calcio (146), el cual activa la enzima sintetizadora de NO. Este NO producido en el endotelio activa a su vez la enzima guanilato ciclasa soluble e incrementa los niveles de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), el cual relaja el músculo liso vascular. Es probable, por tanto, que ocurra un incremento en la liberación basal de NO durante el embarazo como respuesta al aumento del volumen plasmático que, a su vez, aumentaría las fuerzas de fricción, las cuales determinarían un ingreso de calcio y una activación de la enzima sintetizadora de NO. Además, parece que el NO podría ser la sustancia endógena vasodilatadora responsable de la disminución de la tensión arterial en pacientes con HIE grave a las que se administraron expansores del volumen del plasmático (147).

Con estos antecedentes estudiamos la generación de NO en mujeres no embarazadas, embarazadas normales y con HIE (148). La actividad del NO fue detectada por medición de nitritos (NO₂) usando la técnica de quimioluminiscencia, y por cuantificación de GMPc medido por Radioinmunoensayo (RIA). El NO₂ y el GMPc plasmáticos en las pacientes con HIE fueron menores (0.302 ± 0.160 uM/L; 1.435 ± 0.726 uM/ml), que en las mujeres con embarazo normal ($p < 0.05$), y los niveles de NO₂ y GMPc urinario en las mujeres embarazadas normales (0.794 ± 0.486 uM/L; 1.982 ± 0.660 uM/ml) fueron mas altas ($p < 0.05$) que en el grupo de no embarazadas (0.399 ± 0.202 uM/L; 1.309 ± 0.460 uM/ml respectivamente). Estos resultados muestran una reducción en la actividad endógena del NO en las mujeres con HIE en relación a las mujeres con embarazo normal (Fig. 4).

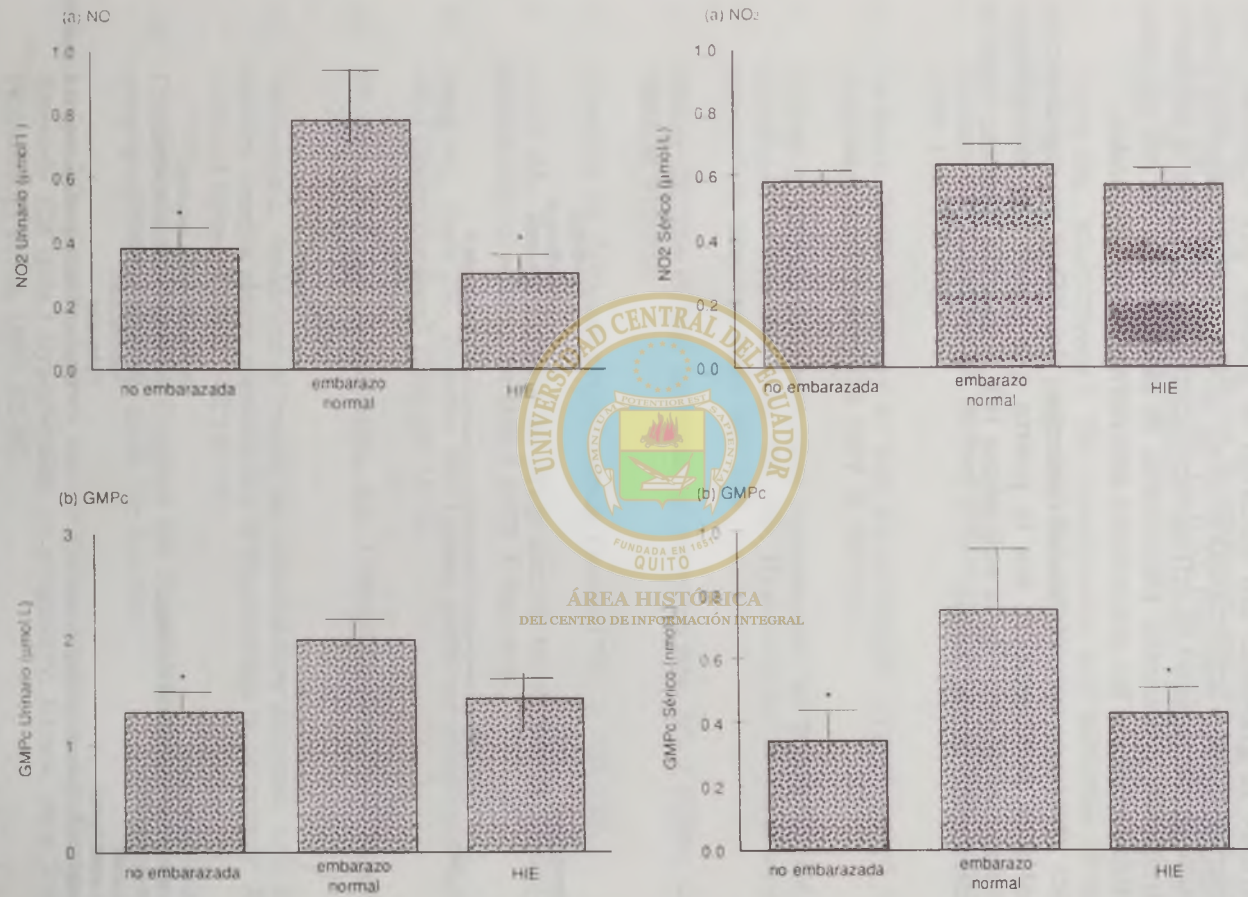


Fig 4 - Niveles Séricos y Urinarios de Nitritos y GMPc en mujeres embarazadas normales, con HIE y no embarazadas

En la figura 5 se esquematiza la participación fisiológica del NO en el embarazo normal y en el complicado con hipertensión inducida por la gestación. Queda todavía por investigarse cual es el papel del NO en los procesos de coagulación y activación plaquetaria durante la gravidez. Sin embargo es posible, que habiendo sido descrita la vía L-arginina-calcio-óxido nítrico en las plaquetas (149), como un mecanismo de retroalimentación que impediría la adhesión, agregación y consumo plaquetario, la disminución de NO en estas células explique las alteraciones anteriormente mencionadas.

Creemos que el descubrimiento del NO y su significación biológica posiblemente sea la puerta que revele los mecanismos etiofisiopatogénicos de la enigmática HIE, conocida también como la enfermedad de las teorías.

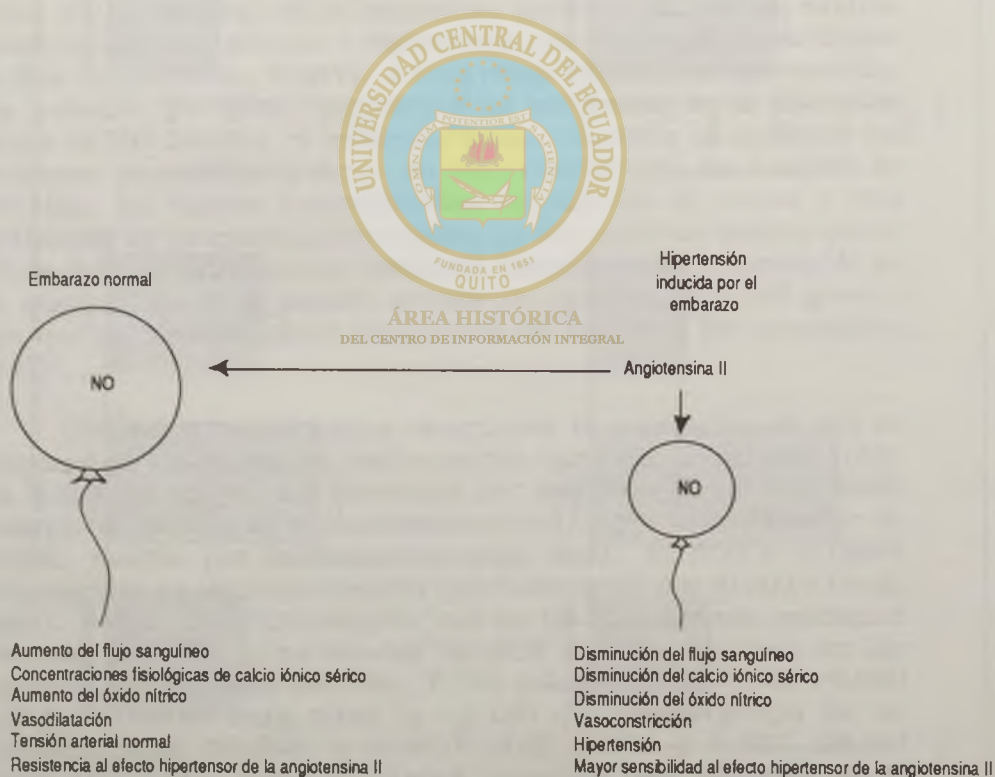


FIGURA 5. Participación del óxido nítrico (NO) derivado del endotelio vascular en las adaptaciones hemodinámicas durante el embarazo normal y en la hipertensión inducida por el embarazo (HIE)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

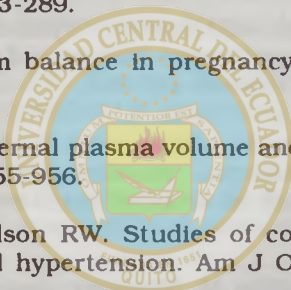
1. Shearman RP. Trends in maternal mortality in Australia: relevance in current practice. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1990; 30: 15-17.
2. Druzin ML. Pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia: the fetus and the neonate. In: Rubin PC (Ed.). *Handbook of hypertension*, Vol. 10. Hypertension in pregnancy. Amsterdam: Elsevier, 1988, 267-289.
3. Davey DA., MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 892-898.
4. Redman CWG., Jeffries M. Revised definition of pre-eclampsia. *Lancet* 1988; 158: 809-812.
5. Redman CWG. Therapy of non-preeclamptic hypertension in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1987, 9: 324-327.
6. Gallery E. Chronic and secondary hypertension. In: Rubin PC (Ed.). *Handbook of hypertension*. Vol. 10. Hypertension in pregnancy. Amsterdam: Elsevier, 1988, 202-222.
7. Weiner CP. The clinical spectrum of pre-eclampsia. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 312-316.
8. Crawford JS. Epidemic pre-eclampsia. *Lancet* 1987; ii: 329-330.
9. Need JA. Pre-eclampsia in pregnancies by different fathers: Immunological studies. *Br Med J* 1975; 41: 548-549.
10. Long PA., Oats JN., Beischer NA. Labour-onset-pre-eclampsia. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1982; 21: 16-19.
11. Bhose L. Post partum eclampsia. *Am. J Obstet Gynecol* 1964; 89:898-902.
12. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet coun; a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:159-167.
13. Chesley LC., Annitto JE., Cosgrove RA. Familial factor in toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1968; 32: 303-311.
14. Liston WA. Genetic factors and longterm prognosis. In: Sharp F, Simonds EM (Eds.) *Hypertension in pregnancy*. Ithaca, New York: Perinatology Press, 1987, 51-60.

15. Chesley LC., Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic woman. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 898-908.
16. Cooper DW., Liston WA. Genetic control of severe pre-eclampsia. *J Med Genet* 1979; 16: 409-416.
17. Cooper DW., Hill JA., Chesley LC., Iverson Bryans C. Genetic Control of susceptibility to eclampsia and miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 644-653.
18. Kilpatrick DC., Liston WA., Jazwinska EC., Smart GE. Histocompatibility studies in pre-eclampsia. *Tissue Antigens* 1987; 29: 232-236.
19. Kilpatrick DC., Liston WA., Gibson F., Livingston J. Association between susceptibility to pre-eclampsia within families and HLA DR4. *Lancet* 1989; ii: 1063-1064.
20. Hoff C., Stevens RG., Mendenhall H., Peterson RDA., Spinnato JA. Association between risk for pre-eclampsia and HLA DR4. *Lancet* 1990; 335: 660-661.
21. Boyd PA., Lindenbaum RH., Redman C. Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association. *Lancet* 1987; ii: 425-427.
22. Packham DK., Mathews DC., Fairley KF., Whitworth JA., Kincaid-Smith PS. Morphometric analysis of pre-eclampsia in women biopsied in pregnancy and post-partum. *Kidney Int* 1988; 34: 704-711.
23. Brosens IA., Robertson WB., Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia. In: Wynn R (Ed.) *Obstet Gynecol Ann.* New York: Appleton, 1972, 177-191.
24. Massobrio M., Benedetto C., Bertini E., Tetta C., Camussi G. Immune complexes in pre-eclampsia and normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 578-583.
25. Houwert-de Jong MH., Claas FHJ., Gmelig-Meyling FHJ et al. Humoral immunity in normal and complicated pregnancy. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985; 19: 205-214.
26. Taufield PA., Suthanthiran M., Aleo K et al. Maternal-fetal immunity: presence of specific cellular hyporesponsiveness and humoral suppressor activity in normal pregnancy and their absence in pre-eclampsia. *Clin Expert Hyper* 1983; B2: 123-131.
27. Faulk WP., Temple A., Lovins RE., Smith N. Antigens of human trophoblast: a working hypothesis for their role in normal and abnormal pregnancies. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 75: 1947-1951.

28. Klonoff-Cohen HS., Savitz DA., Cefalo RC., McCann MF. An epidemiologic study of contraception and pre-eclampsia. JAMA 1989; 262: 3143-3147.
29. Robertson WB., Khong TY. Pathology of the uteroplacental bed. In: Sharp F, Symonds EM (Eds.). Ithaca, New York: Perinatology Press, 1987, 101-118.
30. Khong TY., Pearce JM., Robertson WB., Acute atherosclerosis in pre-eclampsia: maternal determinants and fetal outcome in the presence of the lesion. Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 360-363.
31. Robertson WB., Brosens I., Dixon G. Uteroplacental vascular pathology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1975; 5: 47-65.
32. Zuspan FP. The role of the uteroplacental bed in pregnancy related hypertension. Am J Hyper 1988; 1: 186S-188S.
33. Walsh SW., Parisi VM. The role of arachidonic acid metabolites in pre-eclampsia. Sem Perinatol 1986; 10: 334-355.
34. Walsh SW., Coulter S. Increased placental progesterone may cause decreased placental prostacyclin production in pre-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1586-1592.
35. Long PA., Oats Jn. Pre-eclampsia in twin pregnancy-severity and pathogenesis. Aust NZJ Obstet Gynaecol 1987; 27: 1-5.
36. Newman R., Eddy GI. Associations of eclampsia and hydatidiform mole: case report and review of the literature. Obstet Gynecol Survey 1988; 43: 185-190.
37. Roberts JM., Taylor RN., Musci TJ., Rodgers GM., Hubel CA., McLaughlin MK. Pre-eclampsia: and endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989; 61:1200-1204.
38. Weiner CP. Clotting alterations associated with the pre-eclampsia/eclampsia syndrome, In: Rubin PC (ed.). Handbook of hypertension, Vol. 10. Hypertension in pregnancy. Amsterdam: Elsevier Science, 1988, 241-256.
39. Wallenburg HCS. Changes in the coagulations system and platelets in pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia. In: Sharp F, Symonds EM (eds.) Hypertension in pregnancy. Ithaca, New York: Perinatology Press, 1987, 227-248.
40. Burrows RF., Hunter DJS., Andrew M., Kelton JG., A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in pre-eclampsia. Obstet Gynecol 1987; 70: 334-338.

41. Inglis TCM., Stuart J., George J., Davies AJ. Haemeostatic and rheological changes in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Haematol* 1982; 50: 461-466.
42. Socol ML., Weiner CP., Louis G., Rehnberg K., Rossi EC. Platelet activation in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 494-497.
43. Morrison R., Crawford J., McPherson M., Heptinstall S. Platelet behaviour in normal pregnancy, pregnancy complicated by essential hypertension and pregnancy-induced hypertension. *Thromb Haemostas* 1985; 54: 607-611.
44. Benedetto C., Massobrio M., Bertini E., Abbondanza M., Enrieu N., Tetta C. Reduced serum inhibition of platelet-activating factor activity in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 100-104.
45. Thornton CA., Bonnar J. Factor VIII related antigen and factor VIII coagulant activity in normal and preeclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 919-923.
46. Scholtes MCW., Gerretsen G., Haak HL. The factor VIII ratio in normal and pathological pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1983; 16: 89-95.
47. Saleh A., Bottoms SF., Welch RA., Ali AM., Mariona FG., Mammen EF. Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 331-336.
48. Kobayashi T., Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24: 170-178.
49. Brown MA. Sodium and plasma volume regulation in normal and hypertensive pregnancy: a review of physiology and clinical implications. *Clin Expert Hyper* 1988; B7: 265-282.
50. deSnoo K. The prevention of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1937; 34: 911-926.
51. Blekta M., Hlavaty V., Trnkova M et al. Volume of whole blood and absolute amount of serum protein in the early stage of late toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 10-13.
52. Gallery EDM., Hunyor SN., Gyory AZ. Plasma volume contraction: a significant factor in both pregnancy-associated hypertension (preeclampsia) and chronic hypertension in pregnancy. *Quart J Med* 1979; 48: 593-602.
53. Pirani BBK., Campbell DM., MacGillivray I. Plasma volume in normal first pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Comm* 1973; 80:884-887.

54. Gibson HM. Plasma volume and glomerular filtration rates in pregnancy and their relation to differences in fetal growth. *J Obstet Gynaecol Br Comm* 1973; 81: 1067-1074.
55. Brown MA., Zammit VC., Lowe SA. Capillary permability and extracellular fluid volumes in pregnancy-induced hypertension. *Clin Science* 1989; 77:599-604.
56. Brown MA., Gallery EDM., Ross MR., Esber RP. Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:297-307.
57. Brown MA., Child RP., O'Connor M., Williams G., Mitchell R. Pregnancy-induced hypertension and renal failure: clinical importance of diuretics, plasma volume and casospasm. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1989; 29: 230-232.
58. Freis ED., Kenny JF. Plasma volumes, total circulating protein and "available fluid" abnormalities in preeclampsia and eclampsia. *J Clin Invest* 1948; 27: 283-289.
59. Brown MA. Sodium balance in pregnancy. *Fetal Medicine* 1989; 1: 193-212.
60. Redman CWG. Maternal plasma volume and disorders of pregnancy. *Br Med J* 1984; 288:955-956.
61. Benedetti TJ, Carlson RW. Studies of colloid osmotic pressure in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 308-311.
62. Goodlin R., Kurpershoek C., Haesslein H. Colloid osmotic pressure changes during hypertensive pregnancy. *Clin Exper Hyper* 1982; B1: 49-56.
63. Nguyen HN., Clark SL., Greenspoon J., Diesfield P., Wu PYK. Peripartum colloid osmotic pressures: correlation with serum proteins. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 807-810.
64. Fadnes HO., Oian P. Transcapillary fluid balance and plasma volume regulation: a review. *Obstet Gynecol Survey* 1989; 44: 769-773.
65. Hirata Y., Ishii M., Fukui K et. al. The extrarenal effects of atrial natriuretic peptide on body fluid distribution. *Am J Hypertens* 1990; 3: 140-147.
66. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.



ÁREA HISTÓRICA
DEL CENTRO DE INFORMACIÓN INTEGRAL

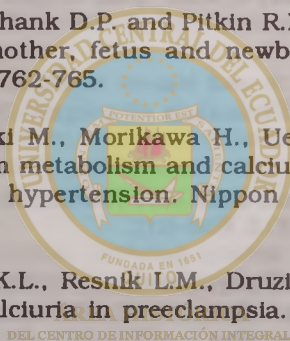
67. Rodgers GM., Taylor RN., Roberts JM. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 908-914.
68. Clark SL., Cotton DB., Lee W et al. Central Hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1439-1442.
69. Wasserstrum N., Cotton DB. Hemodynamic monitoring in severe pregnancy-induced hypertension. *Clinics in Perinatol* 1986; 13: 781-799.
70. Wallenburg HCS. Hemodynamics in hypertensive pregnancy. In: Rubin PC(Ed.). *Handbook of hypertension*, Vol. 10. Hypertension in pregnancy. Amsterdam: Elsevier, 1988, 66-101.
71. Gant NF., Daley Gl., Chand S., Whalley PJ., McDonald Pc. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973; 52: 2682-2689.
72. Brown MA., Broughton-Piklin F., Symonds EM. The effects of intravenous angiotensin II upon sodium and urate excretion in human pregnancy. *J Hypert* 1988; 6: 457-464.
73. Aalkjaer C., Danielsen H., Johannesen P., Pedersen Eb., Rasmussen A., Mulvany MJ. Abnormal vascular function and morphology in preeclampsia: a study of isolated resistance vessels. *Clin Science* 1985; 69: 477-482.
74. Ebeigbe AB., Ezimokhai M. Vascular smooth muscle responses in pregnancy-induced hypertension. *Trends in Pharm Science* 1988; 9: 455-457.
75. August-Taufeld P., Edersheim Tg., Druzin ML., Mueller Fb., Laragh JH., Sealey JE. Blood pressure regulation in normal pregnancy: Unmasking the role of the renin angiotensin system with captopril. *Clin Expert Hyper* 1989; B8: 166.
76. Symonds EM. The renin-angiotensin system in pregnancy -induced hypertension. In: Sharp F, Symonds EM (Eds.). *Hypertension in pregnancy*. Ithaca, New York: Perinatology Press, 1987, 153-165.
77. Schrier RW., Durr JA. Pregnancy: an overfill or underfill state. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 284-289.
78. Brown MA., Nicholson E., Ross MR., Norton HE., Gallery EDM. Progressive resetting of sodium-renin-aldosterone relationships in human pregnancy. *Clin Exper Hyper* 1987; B5: 349-374.

79. Brown MA., Nicholson E., Gallery EDM. Sodium-renin-aldosterone relations in normal and hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1237-1246.
80. Brown MA., Zammit VC., Adsett D. Stimulation of active renin in normal and hypertensive pregnancy. *Clin Science* (in press).
81. Nochy D., Bariety J., Camilleri JP., Barres D., Corvol P., Menard J. Diminished number of renin containing cells in kidney biopsy samples from hypertensive women immediately post-partum: an immunomorphologic study. *Kidney Int* 1984; 26: 85-87.
82. Wallenburg HCS., Dekker GA., Makovitz JW., Rotmans P. Low dose aspirin prevent pregnancy induced hypertension and preeclampsia in angiotensin sensitive primigravidae. *Lancet* 1986; i: 1-3.
83. Baker PN., Broughton-Pipkin F., Symonds EM. Platelet angiotensin II binding sites in hypertension in pregnancy. *Lancet* 1989; ii: 1151.
84. Gleeson R., Ahmed Y., Rice-Evans C., Elder MG. Platelet membrane fluidity in pregnancy hypertension. *Lancet* 1990; 335: 225-226.
85. Grant NF., Whalley PJ., Everett RB., Worley RJ., MacDonald PC. Control of vascular reactivity in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 303-307.
86. Patrono C., Pugliese F., Clabattoni G et al. Evidence for a direct stimulatory effect of prostacyclin on renin release in man. *J Clin Invest* 1982; 69: 231-239.
87. Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 122-137.
88. Broughton-Pipkin F., Hunter JC., Turner SR., O'Brien PMS. Prostaglandin E2 attenuate the pressor response to angiotensin II in pregnant subjects but not in non pregnant subjects. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 168-176.
89. Broughton-Pipkin F., Hunter JC., Turner SR., O'Brien PMS. The effect of prostaglandin E2 upon the biochemical response to infused angiotensin II in human pregnancy. *Clin Science* 1984; 66: 399-406.
90. Fitzgerald GA., Pedersen AK., Patrono C. Analysis of prostacyclin and thromboxane biosynthesis in cardiovascular disease. *Circulation* 1983; 67: 1174-1177.
91. Fitzgerald DJ., Entman SS., Mulloy K., Fitzgerald GA. Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnancy-induced hypertension. *Circulation* 1987; 75: 956-963.

92. Minuz P., Paluani F., Degan M., Lechi C., Corsato M., Lechi A. Altered excretion of prostaglandin and thromboxane metabolites in pregnancy-induced hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 550-556.
93. Yamaguchi M., Mori N. 6-keto prostaglandin F1 α , thromboxane B2, and 13,14-dihydro-15 keto prostaglandin F1 α concentrations of normotensive and preeclamptic patients during pregnancy, delivery and the post-partum period. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 121-127.
94. Ylikorkala O., Pekonen F., Viinikka L. Renal Prostacyclin and Thromboxane in normotensive and preeclamptic pregnant women and their infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1307-1312.
95. Fitzgerald DJ., Rockl W., Murray R., Mayo G., Fitzgerald GA. Thromboxane A2 synthesis in pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990; 335: 751-754.
96. Schiff E., Peleg E., Goldemberg M et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of Thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989; 321:351-356.
97. Benigni A., Gregorin G., Frusca T et al. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 357-362.
98. Pedersen EB. Autonomic nervous system and vascular reactivity in normal and hypertensive pregnancy. In: Rubin PC (Ed.). *Handbook of hypertension*, Vol. 10. *Hypertension in pregnancy*. Amsterdam: Elsevier Science, 1988, 152-167.
99. Belizán J.M. and Villar J. The relationship between calcium intake and edema-proteinuria and hypertension-gestosis: an hypothesis. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2202-2210.
100. Kesteloot H. and Joossens J.V. Relationships of dietary sodium, potassium, calcium and magnesium with blood pressure. *Belgian Interuniversity Research in Nutrition and Health. Hypertension* 1988; 12: 594-599.
101. McCarron D.A., Morris C.D. and Cole C. Dietary calcium in human hypertension. *Science* 1982; 217: 267-269.
102. Weigel M., Narváez M., Féliz C., López, A. and López-Jaramillo P. Prenatal diet, nutrient intake and pregnancy outcome in urban Ecuadorian primiparas. *Arch Latinoam Nutr* 1990; 40: 131-137.

103. Organización Mundial de la Salud y Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Protein and Energy Requirements. Ginebra 1985. Serie de Monografías 724.
104. López-Jaramillo P., Narváez M., Weigel R.M. and Yépez R. Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes population. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 648-655.
105. López-Jaramillo P., Narváez M., Félix C and López A. Dietary Calcium supplementation and prevention of pregnancy hypertension. *Lancet* 1990; 335:293.
106. Narváez M., Weigel M., Félix C., López A. and López-Jaramillo P. The clinical utility of the roll-over-test in predicting pregnancy-induced hypertension in a high-risk Andean population. *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 31: 9-14.
107. Villar J., Repke J., Belizán J.M. and Pareja G. Calcium supplementation reduces blood pressure during pregnancy: results of a randomized controlled clinical trial. *Obstet Gynaecol* 1987; 70: 317-322.
108. Marya R.K., Rathee S. and Marow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynaecol Obstet Invest* 1987; 24: 38-42.
109. Cunningham F.G. and Gant N.F. Prevention of preeclampsia-a reality? *N Eng J Med* 1989; 312: 606-607.
110. Widdowson E.M. and Dickerson J.W.T. Chemical composition of the body. In: Comar, C.L., Bronner, F., eds. *Mineral Metabolism*, II. Nueva York, Academic Press 1964.
111. Pitkin R.M. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 151:99-109.
112. Okonofua F., Menon R.K., Houlder S. et al. Calcium, vitamin D and parathyroid hormone relationships in pregnant Caucasian and Asian women and their neonates. *Ann Clin Biochem* 1987; 24: 22-28.
113. Kumar R., Cohen W.R., Silva, P. and Epstein F.H. Elevated 1,25 dihydroxyvitamin D levels in normal human pregnancy. *J Clin Invest* 1979; 63: 342-344.
114. Committee on Dietary Allowances, Food and Nutrition Board. *Recommended daily allowances*. 9 ed. Washington, D.C., National Academy of Sciences, p 130, 1980.
115. Pitkin R.M. and Gebhardt M.P. Serum Calcium concentrations in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127:775-778.

116. Tan C.M., Raman, A. and Sinnathayray T.A. Serum ionic calcium levels during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79: 694-697.
117. López-Jaramillo P., Yépez R., Narváez M., Moscoso H. and Corrado A.P. Calcium metabolism in normal pregnancy and pregnancy induced hypertension. *J Bras Ginecol* 1988; 98: 189-191.
118. Payne R.P., Little A.J. and Evans R.T. Albumin adjusted calcium concentration in serum increases during normal pregnancy. *Clin Chem* 1990; 36: 142-144.
119. Richards S.R., Nelson D.M. and Zuspan F.P. Calcium levels in normal and hypertensive pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 168-171.
120. Pederson E.B., Johannesen P., Kristensen S. et al. Calcium, parathyroid hormone and calcitonin in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1984; 18: 156-164.
121. Varner V.M., Cruikshank D.P. and Pitkin R.M. Calcium metabolism in the hypertensive mother, fetus and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 762-765.
122. Ohara N., Yamasaki M., Morikawa H., Ueda Y. and Mochizuki M. Dynamics of calcium metabolism and calcium-regulating hormones in pregnancy-induced hypertension. *Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi* 1986; 62: 882-896.
123. Tauffield P.A., Ales K.L., Resnik L.M., Druzin M.L., Gertner J.M. and Laragh J.H. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Eng J Med* 1987; 316: 715-718.
124. López-Jaramillo P., Narváez M. and Yépez R. Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 261-262.
125. López-Jaramillo P., Guarner F. and Moncada S. Effect of calcium and parathyroid hormone on prostacyclin synthesis by vascular tissue. *Life Sci* 1987; 40: 983-986.
126. Félix C., Jácome P., López A., Moya W., Narváez M. and López-Jaramillo P. The hypotensive effect of calcium supplementation during normal pregnancy is not related to vascular production of prostacyclin. *J Obstet Gynaecol* 1991; 11: 93-96.
127. Palmer R.M.J., Ashton D.A. and Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-666.



128. Palmer R.M.J., Ferrige A.G. and Moncada, S. Nitric Oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
129. Vallance P., Collier J. and Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; ii: 997-1000.
130. Rees D.D., Palmer R.M.J. and Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Nat Acad Sci USA* 1989; 86: 3374-78.
131. Moncada S. Introduction. In Moncada S. and Higgs, E.A., eds. Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system. Amsterdam, Elsevier, 1990, p. 11-15.
132. Weinwr C.P., Martínez E., Zhu L.K., Ghodsi A and Chestnut D. In vitro release of endothelium-derived relaxing factor by acetylcholine is increased during guinea-pig pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1599-1605.
133. Kawasaki N., Matsui K., Ito M. et al. Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 576-582.
134. Tolins J., Palmer R.M.J., Moncada S. and Rajj, L. Role of endothelium-derived relaxing factor in regulation of renal hemodynamic responses. *Am J Physiol* 1990; 258: H655-H662.
135. Félix C., López A., Delgado E., Amores E., Narváez M and López-Jaramillo P. Vascular production of prostacyclin in Andean women with pregnancy-induced hypertension. *Bra J Med Biol Des* 1991; 24: 59-62.
136. Palmer R.M.J. and Moncada S. A novel citrullineforming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 348-352.
137. López-Jaramillo P., González M.C., Palmer R.M.J. and Moncada S. The crucial role of physiological Ca^{++} concentrations in the production of endothelial nitric oxide and the control of vascular tone. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 489-493.
138. López-Jaramillo P., González M.C., Palmer R.M.J. and Moncada S. Modulation of vascular nitric oxide synthesis by physiological Ca^{++} concentrations. *Eur J Pharmacol* 1990; 183: 643-644.
139. Pinto A., Sorrentino R., Sorrentino P., Gueritore T., Miranda L., Biondi A., Martinelli P. Endothelial-derived relaxing factor released by

- endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 507-513.
140. Lansman J.B., Hallam T.J. and Rink T.J. Single stretch-activated ion channels in vascular endothelial cells as mechanotransducers *Nature* 1987; 325: 811-813.
 141. Gallery E.D.M., Mitchell M.D.M. and Redman C.W.G. Fall in blood pressure in response to volume expansion in pregnancy-associated hypertension (pre-eclampsia): Why does it occur?. *J Hypertens* 1984; 2: 177-182.
 142. Luckhoff A., Pohl U., Mulsch A. and Busse R. Differential role of extra and intracellular calcium in the release of EDRF and Prostacyclin from cultured endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1988; 95:189-196.
 143. Palmer RMJ. and Moncada S. A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 348-352.
 144. Moncadas., Higgs E.A., Hodson H.F., Knoeles R.G., López-Jaramillo P., McCall T., Palmer R.M.J., Radoski M., Rees D.D. and Schultz R. The L-arginine: Nitric Oxide pathway. *J Cardiores. Pharmacol* 1991; 17 (Suppl 3): 51-59.
 145. López-Jaramillo P., González MC., Palmer RMJ. and Moncada S. Modulation of vascular nitric oxide synthesis by physiological Ca^{++} concentrations. *Eur J Pharmacol* 1990; 183: 643-644.
 146. Lansman JB., Hallam TJ. and Rink TJ. Single stretch activated ion channels in vascular endothelial cells as mechanotransducers?. *Nature* 1987; 325:811-813.
 147. Gallery EDM., Mitchell MDM. and Redman CWB. Fall in blood pressure in response to volume expansion in pregnancy-associated hypertension (pre-eclampsia): why does it occur?. *J Hypertens* 1984; 2: 177-182.
 148. López-Jaramillo P., Narváez M., Félix C., Maldonado R., Calle A., Sosa C., Nava E. and Moncada S. Decreased urinary nitrite excretion in andean ecuadorian women with pregnancy induced hypertension. In: *Biology of Nitric Oxide*, London, 1991; p.170.
 149. Radoski MW., Palmer RMJ. and Moncada S. An L-arginine: Nitric Oxide pathway present in human platelet regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5193-5197.