

<sup>1</sup>Jesús Duarte-Mote, <sup>2</sup>Rogelio F. Espinosa-López,  
<sup>3</sup>Socorro Romero-Figueroa, <sup>4</sup>Víctor E. Lee Eng-Castro,  
<sup>5</sup>Julio Verduzco-Pineda, <sup>5</sup>Jesús Calvo-Colindres,  
<sup>6</sup>Graciela Sánchez-Rojas

<sup>1</sup>Unidad de Cuidados Intensivos  
<sup>2</sup>Hospital Central Norte, Pemex  
<sup>3</sup>Coordinación en Investigación en Salud, México Poniente,  
Instituto Mexicano del Seguro Social, Estado de México, México  
<sup>4</sup>Unidad de Cuidados Intermedios  
<sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna  
<sup>6</sup>Unidad de Pacientes Quemados

Autores 1, 4, 5 y 6, Hospital General "Dr. Nicolás San Juan",  
Instituto de Salud del Estado de México, México

# Microangiopatía en la preeclampsia: utilidad del frotis de sangre periférica

Comunicación con: Jesús Duarte-Mote  
Tel: (722) 236 0670  
Correo electrónico: hgnsjduarte@yahoo.com.mx

## Resumen

La disfunción endotelial es una característica fundamental en la fisiopatología de la preeclampsia. En la actualidad, se ha identificado una serie de marcadores que traducen la disfunción endotelial, los cuales se han utilizado para realizar el diagnóstico precoz de la preeclampsia y evaluar su posible pronóstico. Sin embargo, la mayoría de los centros hospitalarios que tratan a pacientes con preeclampsia no tiene acceso a la detección de dichos marcadores. En este sentido, uno de los marcadores indirectos de disfunción endotelial con mayor accesibilidad es la evaluación del frotis de sangre periférica. En este documento se presentan diferentes estudios que prueban la presencia de la disfunción endotelial en la paciente con preeclampsia, así como su impacto en la evolución de la enfermedad.

## Palabras clave

preeclampsia  
recolección de muestras de sangre

## Summary

Endothelial dysfunction is a fundamental characteristic in the physiopathology of preeclampsia. Currently, a series of markers which explain endothelial dysfunction have been identified. The recognition of endothelial dysfunction has been used to realize an early diagnosis of preeclampsia, as soon as the classification of a possible prognosis. Nevertheless the detection of these markers is not accessible to the majority of hospitable centers that treat patients with preeclampsia. One indirect marker of endothelial dysfunction with a greater accessibility is the assessment of peripheral blood smear. Several studies had proved the presence of endothelial dysfunction by identification of red blood cells crenated in peripheral blood smear led us also to measure the impact in the evolution of the disease.

## Key words

pre-eclampsia  
recolección de muestras de sangre

Los trastornos hipertensivos asociados con el embarazo ocupan un lugar importante como causa de morbimortalidad materno-infantil. De acuerdo con la Secretaría de Salud, la preeclampsia representa 34 % de las causas de mortalidad materna en México.<sup>1</sup> En el mundo, 50 000 muertes maternas son atribuidas a la preeclampsia.<sup>2</sup>

La causa principal de la preeclampsia no ha sido identificada, no obstante, la placentación anormal constituye su base fundamental. El endotelio, por su parte, forma el principal órgano afectado y es, además, el origen de las alteraciones clínicas y paraclínicas observadas en este síndrome.<sup>3-5</sup>

La preeclampsia predispone a la mujer embarazada a sufrir, en diferente grado, alteraciones en la coagulación, daño hepático, eclampsia y restricción en el crecimiento del producto. La disfunción endotelial en la preeclampsia se ha asociado con la peroxidación de lípidos y alteraciones en el estado de

óxido-reducción, las cuales han sido identificadas desde hace algunos años en la aterosclerosis desarrollada en las enfermedades cardiovasculares.<sup>6</sup> La preeclampsia y la enfermedad aterosclerótica cardiovascular presentan factores de riesgo semejantes, relacionados con la peroxidación de lípidos y estrés oxidativo, que incluyen hipertensión, dislipidemia y obesidad.<sup>7-9</sup> Los criterios diagnósticos para definir la preeclampsia y sus subtipos no son del todo claros y existe dificultad para identificar pacientes con una evolución adversa,<sup>10</sup> dado que la enfermedad presenta dos estadios, según el momento en que inicie: un grupo de pacientes presenta el síndrome de preeclampsia-eclampsia de forma temprana (24-32 semanas de gestación) y el otro, de forma tardía (35-42 semanas de gestación), ambos con evolución y pronósticos distintos, lo cual está relacionado con el grado de hipoperfusión placentaria inicial.<sup>11</sup>

En consecuencia, se ha trabajado en la búsqueda de marcadores que pronostiquen la aparición de la preeclampsia y que tengan relación con la gravedad.<sup>12-15</sup> La mayoría de los marcadores identificados no son accesibles en países en desarrollo, por lo que estos (entre los que se incluye México) se ven obligados a buscar marcadores viables y costeables.

## Patogénesis de la lesión endotelial

Las funciones del endotelio consisten en mantener un estado de vasodilatación constante mediante la generación del óxido nítrico vía el metabolismo de la arginina; conservar un estado de óxido-reducción adecuado, en el que participe la generación de radicales libres; y salvaguardar un estado anticoagulante y antiinflamatorio equilibrado. Además, asegura el buen funcionamiento de la microcirculación. Cuando el endotelio es afectado, sus funciones se pierden y se crea un estado proinflamatorio y procoagulante que perturba la microcirculación sistémica.<sup>16-21</sup>

La placentación anormal, ocurrida como primer evento en la preeclampsia, ocasiona que el sistema placentario pase de ser un lecho vascular de alta capacitancia y baja resistencia a uno de baja capacitancia y alta resistencia. Esto provoca fuerzas de cizallamiento que lesionan el endotelio; inicialmente se observa una producción anómala de óxido nítrico que limita de forma importante el estado de vasodilatación, se genera una gran cantidad de radicales libres y un estado proinflamatorio. Asimismo, se desarrolla un estado de resistencia a la insulina y se pierde el estado anticoagulante debido a la activación de la vía intrínseca de la coagulación y al depósito de mallas de fibrina en la microcirculación. Finalmente, se desarrolla hemólisis intravascular microangiopática sostenida.<sup>21,22</sup> El grado de desarrollo de estos eventos está relacionado primero con el grado de perturbación a nivel de la circulación placentaria y, finalmente, de la circulación sistémica.<sup>23</sup>

Sibai<sup>10</sup> ha hecho notar la diversa y heterogénea evolución de las pacientes con preeclampsia en su comportamiento clínico. Las pacientes que presentan complicaciones sistémicas, aun al haberse diagnosticado con hipertensión gestacional, tienen una evolución peor que las que no tienen complicaciones sistémicas. De hecho, no todas las pacientes con preeclampsia severa desarrollan complicaciones graves como el síndrome HELLP; incluso algunas no presentan hipertensión en su evolución. Por otro lado, sabemos que al momento del alumbramiento se interrumpe el proceso fisiopatogénico de la preeclampsia, sin embargo, se pueden presentar sus síntomas o complicaciones hasta 28 días después del parto.<sup>24</sup> Este comportamiento, distinto entre las pacientes con preeclampsia, parece estar relacionado con el grado de afección endotelial.<sup>23,25</sup>

## Patogénesis de la disfunción endotelial

La disfunción endotelial en las pacientes con preeclampsia tiene una relación importante con el estrés oxidativo, el cual aumenta la acción del NF- $\kappa$ B mediante el incremento en la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, además de la producción de diversas citocinas proinflamatorias; en algunos trabajos experimentales, esta respuesta fue limitada con la administración de antioxidantes, con lo que se inhibió la aparición del síndrome de preeclampsia-eclampsia, aunque dichos hallazgos no han sido confirmados en otros estudios. Es importante considerar la diferencia en cuanto al grado de afección endotelial y el tiempo de presentación, sin embargo, Seongho Ryu y sus colaboradores<sup>25</sup> no encontraron relación entre el grado de afección endotelial, el nivel de antioxidantes y la edad gestacional en pacientes con preeclampsia.

Estudios con antioxidantes, en especial con vitamina E, un inhibidor efectivo de la proteínasa C (que activa al NF- $\kappa$ B), no han demostrado de forma consistente su utilidad en el manejo de las pacientes con preeclampsia. Esto pudiera ser explicado por los distintos patrones de evolución que presenta la enfermedad.<sup>5,26,27</sup> Raijmakers y sus colaboradores<sup>4</sup> han propuesto un modelo de presentación en dos etapas: la primera con problemas endoteliales y perfusorios en el lecho placentario, que después de la semana 20 de embarazo, se hacen sistémicos. Es posible que en esta primera fase se liberen especies reactivas de oxígeno, citocinas y eicosanoides. En la segunda fase, la evolución de las pacientes con preeclampsia también fue distinta; hubo mayor evidencia de aumento en el estrés oxidativo y peor pronóstico en las pacientes que desarrollaron datos de preeclampsia de forma temprana (24-32 semanas de gestación), comparadas con quienes presentaron dichos datos de forma tardía (35-42 semanas de gestación).<sup>23</sup>

Actualmente, existen suficientes estudios para sostener el papel de los radicales libres como promotores de la disfunción endotelial. Algunos de los productos de la peroxidación lipídica que fungen como marcadores de la acción de estos radicales libres son la elevación de malondialdehído e isoprostanos F2 en las pacientes con preeclampsia, así como la disminución en la capacidad antioxidante del plasma en relación con embarazos normales.<sup>28,29</sup> Los antioxidantes se dividen en no enzimáticos como el glutatión y las vitaminas C y E; y en enzimáticos como la superóxido dismutasa, la catalasa y la familia de las glutatión peroxidases. En relación con estas últimas, existen dos tipos intracelulares: las tipo 1 (las más estudiadas) y las tipo 4 (que funcionan de manera independiente a los niveles de radicales libres). Marianne Boutet y sus colaboradores<sup>30</sup> describieron una sobreexpresión de ambos tipos de glutatión peroxidases en preeclampsia; incluso demostraron este comportamiento en los productos de madres preeclámpicas. Las células invo-

lucradas en la sobreexpresión de las glutatión peroxidasas son los linfocitos y los monocitos. También se demostró que existe un aumento en la actividad de las glutatión peroxidasas en los productos obtenidos por cesárea en embarazos normales y, pese a que no pudo ser confirmado, es probable que suceda lo mismo en los productos de mujeres con preeclampsia.

Otros estudios<sup>31-35</sup> reportan resultados contradictorios. Baker y sus colaboradores<sup>24</sup> no pudieron demostrar que hay relación entre el grado de dislipidemia y la severidad de la preeclampsia; incluso encontraron que el perfil lipídico de las pacientes con preeclampsia severa presentaba mejores valores en relación con las mujeres con embarazos normales. También se realizó un estudio de casos y controles en el que se encontró que los niveles de triglicéridos mantenían una relación proporcional con la gravedad de las pacientes preeclápticas. Esto no sucedió con los niveles de colesterol total.

## Evidencia de lesión endotelial

La recuperación de células endoteliales, como marcador de lesión endotelial, ha sido evidenciada en mujeres con preeclampsia<sup>36</sup> o con vasculitis, en las que se ha demostrado disminución importante una vez que se ha instituido una terapia inmunosupresora eficaz.<sup>35</sup>

Un estudio realizado en 2008 por Grundmann y sus colaboradores<sup>36</sup> demostró que existe un número mayor de células endoteliales recuperadas del plasma de pacientes sanas y con embarazo normal. Esto persistió durante cinco días después del parto. La diferencia en cuanto al número de células endoteliales recuperadas del plasma de las pacientes estudiadas mantenía una relación directamente proporcional con la gravedad del proceso, es decir, cuanto mayores eran las cifras de tensión arterial, mayor era el número de células endoteliales ( $r = 0.72$ ,  $p < 0.2$ ). Este comportamiento no se observó en las pacientes sanas. El número de células endoteliales no presentó correlación con el número de plaquetas ni con los valores séricos de deshidrogenasa láctica y el nivel de proteinuria.

La preeclampsia se caracteriza por la presencia de hipoperfusión placentaria,<sup>3,4</sup> la cual ocasiona lesiones endoteliales inicialmente circunscritas a este lecho vascular, pero que se vuelven sistémicas al avanzar el embarazo. Las lesiones placentarias, primero ocasionadas por hipoxia y posteriormente por reperusión, provocan lesión endotelial. Asimismo, existe aumento en las resistencias vasculares periféricas, el cual conduce a daño endotelial y al desarrollo de cambios metabólicos de una respuesta inflamatoria sistémica, estado procoagulante que finalmente provoca la activación de la vía intrínseca de la coagulación con consumo plaquetario, el depósito de mallas de fibrina a nivel de la microcirculación y el desarrollo de hemólisis intravascular microangiopática.<sup>37-39</sup>

Los cambios proinflamatorios se caracterizan por la activación endotelial del NF- $\kappa$ B, que incrementa la expresión de las moléculas de adhesión intercelular tipo 1 y de citocinas leucocitarias, incluida la proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 y las interleucinas 6 y 8. Los mismos hallazgos se han identificado en la aterosclerosis; estos datos explican el incremento en el riesgo cardiovascular de las pacientes con preeclampsia.<sup>40-44</sup> Las complicaciones observadas en el síndrome de preeclampsia-eclampsia son disfunción renal, hipoperfusión organosistémica, desarrollo de síndrome de HELLP y coagulación intravascular sistémica, entre otras.<sup>45-49</sup> Es importante considerar las manifestaciones clínicas y paraclínicas indirectas de disfunción endotelial como un marcador de la preeclampsia y un indicador de gravedad.<sup>22,50,51</sup> Asimismo, se debe difundir el frotis de sangre periférica como estrategia para identificar y predecir la aparición del síndrome y su gravedad.

## Técnica para el frotis de sangre periférica

Una gota gruesa de sangre periférica se extiende en un portaobjetos y se tiñe con un colorante ácido-básico (Wright); posteriormente, se observa a través de un microscopio convencional con el propósito de identificar la formación de proyecciones cónicas cortas en los eritrocitos (crenación); debido a su parecido con un erizo de mar, al eritrocito deformado se le denomina equinocito. También se pueden observar eritrocitos fragmentados. La presencia de equinocitos, la elevación de los niveles de deshidrogenasa láctica, la hemoglobinuria, el aumento en las cifras de bilirrubina indirecta y la trombocitopenia conforman el perfil de la hemólisis intravascular microangiopática de la paciente con preeclampsia.<sup>22</sup>

La activación de la vía indirecta de coagulación se identifica por la presencia de productos de degradación de la fibrina, compromiso microcirculatorio hemorreológico, depósitos de microagregados y material fibrinoide; además hay agregación plaquetaria en preeclampsia y complicaciones, que incluyen el síndrome de HELLP.<sup>38,52-55</sup>

La afectación en los tiempos de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial) ocurre en preeclampsia grave, y normalmente no sucede en los casos leves, sin embargo, en pacientes con preeclampsia se elevan las cifras de dímero *D*, con lo que se deriva de forma indirecta este problema.<sup>52</sup> Pritchard, en 1976, y Kobayshai, en 1987, demostraron un estado de coagulación intravascular diseminada crónica en pacientes con preeclampsia;<sup>39</sup> asimismo, existe una relación directa entre la anemia hemolítica microangiopática y la gravedad y el pronóstico de este tipo de pacientes.<sup>52</sup>

La detección de dímero *D* es más frecuente en pacientes con preeclampsia que en pacientes con embarazos no complicados. Gómez Bravo y sus colaboradores<sup>37</sup> demostraron un incremento 15 veces mayor de la posibilidad de resultado

positivo en la determinación de dímero *D* en pacientes con preeclampsia, sin mencionar las características de las pacientes preeclámpicas, de las cuales se analizó la gravedad del proceso; dado que todas las pacientes fueron reclutadas de una unidad de cuidados intensivos, se puede inferir que esto posiblemente sea un marcador de gravedad. La sensibilidad fue de 92 %, aunque la especificidad resultó de 58 %.

La lesión endotelial en la preeclampsia se caracteriza por incremento en la permeabilidad capilar, aumento del tono vascular, alteraciones hemorreológicas y deterioro del funcionamiento de la microcirculación.<sup>53,54</sup> Las alteraciones eritrocitarias que indirectamente demuestran la presencia de mallas de fibrina por el hallazgo de anomalías estructurales en un frotis de sangre periférico están asociadas con la gravedad del proceso. Briones Garduño y sus colaboradores<sup>22</sup> realizaron un estudio de cohorte en el que se ingresaron 308 pacientes, reclutadas con 12 y 18 semanas de gestación y sin evidencia de problema médico ni obstétrico. Los registros mensuales indicaron la presencia de eritrocitos deformados (equinocitos). Se reportó la presencia de anomalías eritrocitarias en 11 % de las mujeres, de las cuales 25 % desarrolló preeclampsia y el resto (75 %) no desarrolló el síndrome; 27 % presentó trombocitopenia o un grado anormal de edema. De las pacientes que inicialmente tuvieron frotis negativo, 98 % terminó el embarazo con ese mismo resultado y solo 2 % desarrolló preeclampsia. Se calculó un riesgo relativo de 13.6, con una sensibilidad de 64 %, pero con una especificidad del 90 %. La incidencia de preeclampsia en el grupo estudiado fue de 64 % en las pacientes con frotis positivo. La positividad del frotis de sangre periférica se presentó en promedio entre las 22 y 26 semanas de gestación y la presencia de preeclampsia se determinó en promedio en las semanas 34 y 36 de gestación.

Los problemas de coagulación y el consecuente desarrollo de anemia hemolítica microangiopática fueron descritos en 1982 por Espinosa y sus colaboradores,<sup>55</sup> quienes encontraron 79 pacientes con preeclampsia que presentaban evidencia de este tipo de anemia. Poco tiempo después, Weinstein indicó estos mismos hallazgos y acuñó el acrónimo HELLP para designar este tipo de problemas, con lo que los

identificó como una entidad distinta dentro del síndrome de preeclampsia-eclampsia.<sup>54,55</sup>

Actualmente se acepta que los problemas de coagulación crónica limitados forman parte de la evolución del síndrome de preeclampsia-eclampsia y se identifican por la presencia de equinocitos y la conformación de una fase previa para el desarrollo de disfunción multiorgánica secundaria a los problemas de perfusión sistémica de la paciente con preeclampsia.

Gómez Bravo Topete y sus colaboradores<sup>52</sup> efectuaron un estudio retrospectivo en el que se analizó la relación entre la presencia de equinocitos identificados por frotis de sangre periférica y la aparición de diversas disfunciones orgánicas en pacientes ingresadas en una unidad de cuidados intensivos. Para ello, se analizaron los expedientes de 77 pacientes cuyas alteraciones en el frotis de sangre periférica se asociaron con un riesgo 34 veces mayor en relación con el desarrollo de diversas disfunciones orgánicas. Las pacientes con frotis positivo presentaron menor número de plaquetas, menor presión oncótica calculada, menores cifras de hemoglobina, mayores cifras de deshidrogenasa láctica y menor depuración de creatinina, todas con valores significativos estadísticamente. Además, el peso del producto fue significativamente más bajo en el grupo de pacientes con frotis positivo (1994 kg *adversus* 2833 kg,  $p < 0.05$ ). La gravedad de las pacientes con preeclampsia es diferente dependiendo de la edad gestacional en la que se desarrolle el síndrome; es posible que el grado de alteración endotelial persista después de la resolución del embarazo, sin embargo, este aspecto ha sido poco estudiado.

En 2010, realizamos un estudio de casos y controles en el que se analizó la relación entre la hemólisis intravascular microangiopática y la disfunción renal. La razón de momios al ingreso de las pacientes a la sala de tococirugía fue de 5.8 (IC 95 % = 0.9-34.7) y a las 24 horas de 2.1 (IC 95 % = 0.4-10.5). Estos hallazgos indican que, posiblemente, la lesión endotelial está relacionada con la evolución clínica de las pacientes con preeclampsia y que, además, puede estar vinculada con el grado de alteración endotelial.

## Referencias

1. Centro de Documentación Institucional. [Sitio web]. Lineamiento técnico. Prevención, diagnóstico y manejo de la preeclampsia eclampsia. Cuarta edición. México: Secretaría de Salud; 2007. Disponible en [http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/PREECLAMPسيا\\_lin-2007.pdf](http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/PREECLAMPسيا_lin-2007.pdf)
2. Sánchez-Rodríguez E, Nava-Salazar S. Estado actual de la preeclampsia en México: de lo epidemiológico a sus mecánicas moleculares. *Rev Invest Clin* 2010;62(3):252-260.
3. Davidge ST. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16(1):65-73.
4. Rajmakers MT, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension* 2004;44(3):374-380.
5. Sankaralingam S, Arenas IA, Lalu MM, Davidge ST. Preeclampsia: current understanding of the molecular basis of vascular dysfunction. *Expert Rev Mol Med* 2006;8(3):1-20.
6. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res* 1999;85(8):753-766.

7. Myatt L, Miodovnik M. Prediction of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23(1):45-57.
8. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet* 2001;357(9273):2002-2006.
9. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001;323(7323):1213-217. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC59993/>
10. Sibai BM. Biomarker for hypertension-preeclampsia: are we close yet? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(1):1-2.
11. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early-and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG* 2006;113(5):580-589. Epub 2006 Mar 27.
12. Vuorela P, Helske S, Hornig C, Alitalo K, Weich H, Halmesmaki E. Amniotic fluid-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000;95(3):353-357.
13. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350(7):672-683.
14. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdoiah Y, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12(6):642-649.
15. Bussolino F, Di Renzo MF, Ziche M, Bocchietto E, Olivero M, Naldini L, et al. Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth. *J Cell Biol* 1992;119(3):629-641.
16. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39(4):287-324.
17. Boneti P, Lerman O, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(2):168-175.
18. Kawashima S, Mitsuhiro Y. Dysfunction of endothelial nitric oxide and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(6):998-1005.
19. Harrison D. Perspective series: nitric oxide and nitric oxide synthases. *J Clin Invest* 1997;100:2153-2157.
20. Duarte-Mote J, Espinosa-López RF, Díaz-Meza S, Sánchez-Rojas G, Lee Eng-Castro VEL, Mijangos-Chávez J, Barragán-Garfías JA. Óxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas. *Med Int Mex* 2008;24(6):397-406. Disponible en <http://www.nietoeditores.com.mx/download/med%20interna/Nov-Dic2008/Med%20Int-397-406.pdf>
21. Duarte-Mote J, Díaz-Meza S, Rubio-Gutiérrez J, Lee Eng-Castro VE, Fernández-Policaripio LY, Castro-Bravo J, et al. Preeclampsia y disfunción endotelial. Bases fisiopatológicas. *Med Int Mex* 2006;22(3):220-230. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2006/mim063j.pdf>
22. Briones-Garduño JC, Herrera-Villalobos JE. Presencia del equinocito en el síndrome de preeclampsia-eclampsia ¿Manifestación subclínica del síndrome? *Cir Ciruj* 2003;71(6):455-459.
23. Wikström AK, Nash P, Eriksson UJ, Olovsson MH. Evidence of increased oxidative stress and a change in the plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 to PAI-2 ratio in early-onset but not late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(6):597.e1-597.e8. Epub 2009 Aug 15.
24. Baker AM, Klein RL, Moss KL, Haeri S, Boggess K. Maternal serum dyslipidemia occurs early in pregnancy in women with mild but not severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(3):293.e1-293.e4.
25. Ryu S, Huppmann AR, Sambangi N, Takacs P, Kauma SW. Increased leukocyte adhesion to vascular endothelium in preeclampsia is inhibited by antioxidants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(4):400.e1-400.e8.
26. Bilodeau JF, Hubel CA. Current concepts in the use of antioxidants for the treatment of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25(9):742-750.
27. Aydin S, Benian A, Madazli R, Uludag S, Uzun H, Kaya S. Plasma malondialdehyde, superoxide dismutase, sE-selectin, fibronectin, endothelin-1 and nitric oxide levels in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113(1):21-25.
28. McKinney ET, Shouri R, Hunt RS, Ahokas RA, Sibai BM. Plasma, urinary, and salivary 8-epi-prostaglandin f2alpha levels in normotensive and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(4):874-877.
29. Walsh SW, Vaughan JE, Wang Y, Roberts LJ 2nd. Placental isoprostane is significantly increased in preeclampsia. *FASEB J* 2000;14(10):1289-1296.
30. Boutet M, Roland L, Thomas N, Bilodeau JF. Specific systemic antioxidant response to preeclampsia in late pregnancy: the study of intracellular glutathione peroxidases in maternal and fetal blood. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(5):530.e1-530.e7. Epub 2009 Mar 14.
31. Llurba E, Gratacos E, Martín-Gallan P, Cabero L, Domínguez C. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. *Free Radic Biol Med* 2004;37(4):557-570.
32. Diedrich F, Renner A, Rath W, Kuhn W, Wieland E. Lipid hydroperoxides and free radical scavenging enzyme activities in preeclampsia and HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: no evidence for circulating primary products of lipid peroxidation. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(1):166-172.
33. Kumar CA, Das UN. Lipid peroxides, antioxidants and nitric oxide in patients with preeclampsia and essential hypertension. *Med Sci Monit* 2000;6(5):901-907.
34. Wang Y, Gu Y, Zhang Y, Lewis DF. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric

- oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(3):817-824.
35. Woywodt A, Streiber F, de Groot K, Regelsberger H, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells as markers for ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Lancet* 2003;361(9353):206-210.
  36. Grundmann M, Woywodt A, Kirsch T, Hollwitz B, Oehler K, Erdbruegger U, et al. Circulating endothelial cells: a marker of vascular damage in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(3):317.e1-317.e5. Epub 2008 Feb 20.
  37. Gómez Bravo-Topete E, Morales-Esquivel JG, Briones-Vega CG. Dímero D en preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj* 2002;70(2):98-101.
  38. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia. *Current concepts. Am J Obstet Gynecol* 1998;179(5):1359-1375.
  39. Verduzco RL, González PE, Manfrini MF, López AB. Dímero D en diferentes etapas de la toxemia del embarazo. *Estudio piloto. Ginecol Obstet Mex* 1998;66(2):77-80.
  40. Takacs P, Kauma SW, Sholley MM, Walsh SW, Dinsmoor MJ, Green K. Increased circulating lipid peroxides in severe preeclampsia activate NF- $\kappa$ B and upregulate ICAM-1 in vascular endothelial cells. *FASEB J* 2001;15(29):279-281. Epub 2000 Dec 8.
  41. Kauma S, Takacs P, Scordalakes C, Walsh S, Green K, Peng T. Increased endothelial monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;100(4):706-714.
  42. Takacs P, Green KL, Nikaeo A, Kauma SW. Increased vascular endothelial cell production of interleukin-6 in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(3):740-744.
  43. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-874.
  44. Centers for Disease Control and Prevention. Maternal mortality—United States, 1982-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47(34):705-707.
  45. Benedetti TJ, Kates R, Williams V. Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(3):330-334.
  46. Drislane FW, Wang AM. Multifocal cerebral hemorrhage in eclampsia and severe preeclampsia. *J Neurol* 1997;244(3):194-198.
  47. Morriss MC, Twickler DM, Hatab MR, Clarke GD, Peshock RM, Cunningham FG. Cerebral blood flow and cranial magnetic resonance imaging in eclampsia and severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997;89(4):561-568.
  48. Cunningham FG, Fernández CO, Hernández C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(4 Pt 1):1291-1298.
  49. Dekker GA, van-Geijn HP. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part I. Primary prevention, therapeutic perspectives. *J Perinat Med* 1996;24(2):99-117.
  50. Velasco-Murillo V, Pozos-Cavazos JL, Cardona-Pérez JA. Prevención y tratamiento de la preeclampsia-eclampsia. De la teoría a la práctica. *Rev Med IMSS* 2000;38(2):139-147.
  51. Ballegeer VC, Spitz B, De Baene LA, Van Assche AF, Hidajat M, Criel AM. Platelet activation and vascular damage in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(2):629-633.
  52. Gómez Bravo-Topete E, Briones-Garduño JC, Díaz de León-Ponce M, Ávila-Esquivel F, Briones-Vega CG. Frotis de sangre periférica y alteración orgánica en la preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj* 2000;68(4):159-163.
  53. Briones-Garduño JC, Díaz de León-Ponce M, Gómez Bravo-Topete E, Ávila-Esquivel F, Ochoa Ruiz-Esparza C, Briones-Vega CG, et al. Medición de fuga capilar en la preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj* 2000;68(5):194-197.
  54. Díaz de León-Ponce M, Briones-Garduño JC, Meneses-Calderón J, Moreno-Santillán AA. Microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular en hipertensión del embarazo. La mentira del síndrome de HELLP. *Cir Ciruj* 2006;74(3):211-215.
  55. Espinosa MM, Díaz de León PM, Yáñez MI, Neniger CHJH, Colmenares MI. Microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular en la toxemia. *Rev Med IMSS* 1982;20(1):35-41.