

Caracterización anatomohisto-patológica de la placenta y correlación clínica en la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo en pacientes de Barranquilla (Colombia)

Luz Alba Silvera Arenas¹, Cristina Manjarrez², Marta Peñuela Epalza³,
Diana Villalba Hoyos⁴, Eloísa Correa Salcedo⁴, Vanessa Díaz Espel⁴,
Silvia Salazar Ruiz⁴

Resumen

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (EHIE) es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad materno-fetal. Se presenta en todas las poblaciones, con una incidencia general que varía entre el 5 y 7%.

Este trabajo corresponde a un estudio descriptivo exploratorio de casos, aplicado a un grupo de pacientes que asistió a los servicios de maternidad de hospitales de Barranquilla en el período comprendido entre diciembre de 2003-junio de 2004, en el cual fue realizado un estudio de carácter clínico-anatomohistopatológico que comparó placentas de gestantes con diagnóstico clínico de preeclampsia con placentas controles.

Las placentas fueron descritas en el hospital macroscópicamente siguiendo el protocolo de Bernischke y Driscoll. Se realizaron 4 cortes de la placa corial, uno de la decidua, uno del rollo de membranas y uno del cordón umbilical, se fijaron en formol al 10%, incluidos en parafina y cortados a 6 micras y luego coloreados con hematoxilina-eosina, para su posterior análisis microscópico.

Se concluyó que las alteraciones vasculares deciduales, el aumento del número de nódulos sincitiales, infartos, hemorragias, lesiones del circuito vascular-fetal, traducidas por necrosis hialina de la media de los vasos y presencia de células xantomatosas¹ (aterosis aguda), son las alteraciones más sugestivas de la enfermedad hipertensiva del embarazo. Comprobando así lo descrito en la literatura.

Palabras claves: *Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (EHIE), placenta, preeclampsia, embarazo.*

Fecha de recepción: 3 de octubre de 2005
Fecha de aceptación: 30 de octubre de 2005

¹MD. PhD. Profesora del Departamento de Ciencias Básicas, Universidad del Norte.

²MD. Gineco-obstetra, docente, Departamento de Clínicas Médicas, Universidad del Norte.

³MD. MSc Community Health Master of Medical Education, Jefe del Departamento de Salud Familiar, Universidad del Norte.

⁴Estudiante de Medicina IX semestre, Universidad del Norte, Barranquilla (Colombia).

Abstract

The hypertensive disease induced by the pregnancy (HDIP), is one of the most frequent causes of morbimortality materno-fetal. It presents displays on all the populations with a general incidence between 5 and 7 %.

This work corresponds to an exploratory descriptive study of cases, applied to a group of patients that attended the services of maternity of hospitals in the period between December 2003 - June 2004, in which was made a analysis of character clinic-anatomohistopatologic which compare placentas of women with clinic diagnose of preeclampsia with placentas controls. The placentas were described in hospital macroscopic following the protocol of Bernischke and Driscoll next, they went including in formol to 10%. Cuts of plate corial, the decidua, the membrane roll were made and of the umbilical cord, they paid attention to formol to 10%, including in paraffin and cut to 6 microns and soon colored with hematoxilin-eosin, for its later analysis microscopic.

This study demonstrated alterations in the maternal fetal circuit, translated by hyaline necrosis of the average of the vases and the presence of xantomatosas cells (uteruses aged). Was observed proliferation of nodules sinciciales. The presence of fibrin of nitabuchi, deposits fibrinoides, infiltrated mononuclear, calcifications, thrombosis, necrosis fibrinode hyaline and hemorrhage endovascular profit to be observed as much in the placentas cases as the controls but these were more significant in the cases. Injuries vascular cause hypoxia, which triggers events fisiopatologics responsible for picture clinic.

Key words: The hypertensive disease induced by the pregnancy (HDIP), placentas, preeclampsia, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE) constituye un grupo heterogéneo de cuadros patológicos cuyo denominador común es un aumento de la presión arterial media. Aunque la causa es desconocida, se han planteado muchas teorías, ninguna de las cuales explica totalmente la enfermedad. Lo más probable es que sea un fenómeno multifactorial, y continúa siendo una importante causa de morbimortalidad materna y fetal, pues representa el 5 y 7% en la población mundial (1,2,3,4,5).

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (EHIE) es determinada por hipertensión, edema, albuminuria y puede presentar o no convulsión. Es una patología propia del tercer trimestre del embarazo, aunque es posible que ocurra al final del segundo trimestre, con características más graves (7,8,9).

Es frecuente observarla en primigestantes y pacientes de corta edad, pero puede ocurrir también en pacientes de edad avanzada (10,11,12).

Actualmente han sido aceptadas algunas teorías. Entre ellas, la inmunológica, por el hallazgo de complejos inmunes y activación del sistema del complemento en la pared de las arterias espiraladas. Otra teoría es la endocrina, que se caracteriza por un desequilibrio entre el estrógeno y la progesterona, y la elevación de la gonadotropina coriónica. También se han incriminado a las prostaglandinas, por ser las responsables del flujo sanguíneo útero-placentario (13,14,15,16).

El estudio de la placenta es importante para llegar a un diagnóstico de los casos sin evidencia clínica. Las alteraciones placentarias son sugestivas, quizá patognomónicas, principalmente la aterosclerosis aguda observada a nivel de los vasos deciduales en la placenta o a nivel del corion leve. En este último, estas alteraciones tal vez sean más importantes para la confirmación diagnóstica, debido a que no están sometidas a modificaciones hormonales propias de la preñez. Sin embargo, estas lesiones vasculares pueden ser también observadas en otras patologías: en niños de bajo peso al nacer, en la diabetes, lupus eritematoso sistémico, etc. Por esto es importante hacer una correlación clínico-patológica para un diagnóstico correcto(4,5,6,8,17).

Se estableció como objetivo general identificar los efectos significativos que puede tener la hipertensión inducida por el embarazo sobre la placenta y correlacionar éstos con aspectos clínicos de pacientes en la ciudad de Barranquilla en el período comprendido entre diciembre de 2003-junio de 2004.

Y como objetivos específicos: investigar, tanto en pacientes con diagnóstico o no de hipertensión inducida por el embarazo, los siguientes aspectos clínicos: Edad, raza, paridad, edad gestacional, promedio de tensión arterial antes de las 20 semanas, promedio de tensión arterial después de las 20 semanas, tensión arterial intraparto, edema, diagnóstico clínico.

Además, determinar en placentas expuestas y no expuestas a HIE los cambios macroscópicos y los microscópicos con variables previamente establecidas en el protocolo anexo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Esta investigación fue diseñada como un estudio descriptivo exploratorio de casos teniendo en cuenta la baja incidencia de la preeclampsia en la población elegida; por lo mismo no fue establecido un tamaño muestral, y sólo se incluyeron sólo para el estudio los especímenes posibles de recolectar durante la ejecución del proyecto.

Fueron estudiadas 15 placentas, de las cuales 8 correspondían a pacientes con diagnóstico de EHIE y 7 de pacientes sin este diagnóstico, que se encontraban internadas en los hospitales de la ciudad de Barranquilla. Se observaron en las placentas alteraciones macro y microscópicas.

Las placentas fueron descritas macroscópicamente según protocolo de Bernischke y Driscoll (6). Seguidamente, incluidas en formol al 10%. Se realizaron 4 cortes de la placa corial, uno de la decidua, uno del rollo de membrana y uno del cordón umbilical, y se fijaron en formol al 10%; luego fueron embebidos en parafina y cortados con un espesor de 5 micras, y finalmente coloreados con hematoxilina-eosina.

RESULTADOS

Aspectos clínicos

Se observó que la EHIE fue más frecuente en menores de 19 años y mayores de 29.

Tanto las pacientes con preeclampsia como las no preclámplicas fueron de raza mestiza.

El 37.5% de los casos corresponde a embarazos a término, y sólo un 12.5% fue de 29 semanas; todos los controles fueron mayores de 38 semanas.

El total de los casos después de las 20 semanas tenía TAS por encima de 120 mmHg, mientras que el 57.14 % de los controles tenía este valor, y el resto la presentó por debajo de esta cifra.

El 62.5 % de los casos después de las 20 semanas manejo TAS mayor de 90 mmHg, mientras que el total de controles la tenía por debajo de 90 mm Hg.

Un 37.5 % de los casos manejó cifras de TAS intraparto en 140 mmHg, teniendo este mismo porcentaje valores de 170 mmHg.

El 62.5 % de los casos tenía TAS intraparto en 90 mmHg, mientras que el 37.5% la tenía en 100 mmHg.

A la mitad de los casos se le diagnosticó intraparto de preeclampsia leve, y al resto preeclampsia severa.

Aspectos macroscópicos

El 50% de los casos tenía el peso de la placenta en 500 gr, mientras que los controles mantuvieron pesos placentarios mayores de 650 gr. El 100% de los casos tenía 2 cm de espesor placentario y un 14.28 % de los controles tenía 3 cm.

En el 62.5% de los casos se observó surcos intercotiledonarios indefinidos y en el 28.57% de los controles se halló la misma observación.

El 62.5% de los casos tenía infarto en la superficie de corte y sólo un 14.28% de los controles.

En un 87.5% de los casos se observó trombos en la superficie de corte y un 42.85% en los controles.

Tabla 1. Distribución por edad

Edad	N° casos	% casos	N° control	% control
15-19	4	50	1	14.28
21-27	1	12.5	6	85.56
29-33	3	37.5	0	0
Total	8	100	7	100

Se observa que la EHIE fue más frecuente en menores de 19 años y mayores de 29.

Tabla 2. Distribución por infarto en la superficie de corte

Infarto en la superficie de corte	N° casos	% casos	N° control	% control
Sí	5	62.5	1	14.28
No	3	37.5	6	85.71
Total	8	100	7	100

El 62.5% de los casos tenía infarto en la superficie de corte, y también se halló en un 14.28% de los controles.

Tabla 3. Distribución por trombos en la superficie de corte

Trombos en la superficie de corte	N° casos	% casos	N° control	% control
Sí	7	87.5	3	42.85
No	1	12.5	4	57.14
Total	8	100	7	100

En un 87.5% de los casos se observó trombos en la superficie de corte, y también se halló en un 42.85% de los controles.

Aspectos microscópicos

Se encontró necrosis en el amnio en 75% de los casos, pero no se observó en los controles. Se observó infiltrado en el amnio en 87.5% de los casos y 28.57% de los controles.

En el 87.5% de los casos hubo infiltrado de tipo mononuclear en el amnio, y éste sólo se halló en 28.57% de los controles.

Se observó infiltrado en el tejido conjuntivo del amnio en 75% de los casos, comparados con un 28.57% de los controles en el que también se observó.

El tejido conjuntivo del amnio mostró infiltrado mononuclear en un 75% de los casos y 28.57% de los controles.

Se hallaron trombos en el cordón en el 75% de los casos y 14.28% de los controles.

El 75% de los casos mostró sincitiotrofoblasto necrosado, comparado con un 28.57% de controles con este mismo hallazgo.

En el 87.5% de los casos y en el 100% de los controles se observó proliferación del citotrofoblasto.

En el 87.5 % de casos y en el 85.71% de los controles se hallaron células de Hofbauer en el estroma.

En el 100% de los casos hubo proliferación del endotelio, mientras que el 14.28% de los controles presentó este cambio.

En el 87.5% de los casos se encontró obliteración del endotelio, comparado con un 14.28% de los controles que también lo presentó.

En el 62.5% de los casos se observó hemorragia endovascular del endotelio, y también se halló en un 14.28% de los controles.

En 75% de los casos se observó infiltrado del endotelio, comparado con sólo un 14.28% de los controles que también lo presentó.

En 75% de los casos el infiltrado del endotelio fue de tipo mononuclear, mientras que éste sólo se encontró en 14.28% de los controles.

Se observó que un 87.5% de los casos tenía infarto en las vellosidades, y esto mismo se encontró en un 28.57% de los controles.

Se encontraron trombos en el espacio intervellositario en 62.5% de los casos, y no se observó en los de control.

Hubo infiltrado en el espacio intervellositario en el 100% de los casos, mientras que en los controles sólo se encontró en un 42.85%.

En el 100% de los casos había depósito fibrinoide de la decidua vera, comparado con el 71.42% de controles que también lo presentó.

El 62.5% de los casos presentó calcificaciones de la decidua vera, mientras que los controles sólo tenían un 14.28% de calcificaciones en ésta.

Hubo necrosis de la decidua vera en 87.5% de los casos y 28.57% de los controles.

Se presentó hemorragia de la decidua vera en 62.5% de los casos, pero no hubo en los controles. En el 75% de los casos se hallaron trombos de la decidua vera, y sólo se encontraron en un 14.28% de los controles.

Hubo engrosamiento en la pared de los vasos de la decidua vera en 62.5% de los casos y 28.57% de los controles.

Se observó necrosis fibrinoide hialina en un 87.5% de los casos y en 14.28% de los controles.

Se halló depósito de sustancia hialina en la decidua vera en 62.5% de los casos y en un 14.28% de los controles.

75% de los casos tenían células xantomatosas en la decidua vera y ninguno de los controles tenía este hallazgo.

Tabla 4. Distribución por necrosis del amnio

Necrosis en el amnio	Nº casos	% casos	Nº control	% control
Sí	6	75	0	0
No	2	25	7	100
Total	8	100	7	100

Se encontró necrosis en el amnio en 75% de los casos, pero no se observó en los controles.

Tabla 5. Distribución por trombos en el cordón

Trombos en el cordón	Nº casos	% casos	Nº control	% control
Sí	6	75	1	14.28
No	2	25	6	85.71
Total	8	100	7	100

Se hallaron trombos en el cordón en el 75% de los casos y 14.28% de los controles.

Tabla 6. Distribución por calcificación del estroma

Calcificación del estroma	Nº casos	% casos	Nº control	% control
Sí	8	100	4	57.14
No	0	0	3	42.85
Total	8	100	7	100

El 100% de los casos tenía calcificaciones en el estroma, mientras que los controles sólo presentaron un 57.14% de calcificaciones en éste.

Tabla 7. Distribución por proliferación del endotelio

Proliferación del endotelio	N° casos	% casos	N° control	% control
Sí	8	100	1	14.28
No	0	0	6	85.71
Total	8	100	7	100

En el 100% de los casos hubo proliferación del endotelio y sólo en el 14.28% de los controles se presentó este cambio.

Tabla 8. Distribución por hemorragia endovascular del endotelio

Hemorragia endovascular del endotelio	N° casos	% casos	N° control	% control
Sí	5	62.5	1	14.28
No	3	37.5	6	85.71
Total	8	100	7	100

En el 62.5% de los casos se observó hemorragia endovascular del endotelio, y también se halló en un 14.28% de los controles.

Tabla 9. Distribución por infarto de las vellosidades

Infarto de las vellosidades	N° casos	% casos	N° control	% control
Sí	7	87.5	2	28.57
No	1	12.5	5	71.42
Total	8	100	7	100

Se observó que un 87.5% de los casos tenía infarto en las vellosidades, y esto mismo se encontró en un 28.57% de los controles.

Tabla 10. Distribución por espacio intervellositario con trombo

Espacio intervellositario con trombo	N° casos	% casos	N° control	% control
Sí	5	62.5	0	0
No	3	37.5	7	100
Total	8	100	7	100

Se encontraron trombos en el espacio intervellositario en 62.5% de los casos, y no se encontró en los controles.

Tabla 11. Distribución por necrosis de la decidua vera

Necrosis de la decidua vera	N° casos	% casos	N° control	% control
Sí	7	87.5	2	28.57
No	1	12.5	5	71.42
Total	8	100	7	100

Hubo necrosis de la decidua vera en 87.5% de los casos y 28.57% de los controles.

Tabla 12. Distribución por hemorragia de la decidua vera

Hemorragia de la decidua vera	N° casos	% casos	N° control	% control
Sí	5	62.5	0	0
No	3	37.5	7	100
Total	8	100	7	100

Se presentó hemorragia de la decidua vera en 62.5% de los casos, y no hubo en los controles.

Tabla 13. Distribución por depósito de sustancia hialina de la decidua vera

Depósito de sustancia hialina de la decidua vera	N° casos	% casos	N° control	% control
Sí	5	62.5	1	14.28
No	3	37.5	6	85.71
Total	8	100	7	100

Se halló depósito de sustancia hialina en la decidua vera en 62.5% de los casos y en un 14.28% de los controles.

Tabla 15. Distribución por células xantomatosas de la decidua vera

Células xantomatosas de la decidua vera	N° casos	% casos	N° control	% control
Sí	6	75	0	0
No	2	25	7	100
Total	8	100	7	100

El 75% de los casos tenía células xantomatosas en la decidua vera, y ninguno de los controles.

Tabla 16. Distribución por necrosis fibrinoide hialina de la decidua vera

Necrosis fibrinoide hialina de la decidua vera	N° casos	% casos	N° control	% control
Sí	7	87.5	1	14.28
No	1	12.5	6	85.71
Total	8	100	7	100

Se observó necrosis fibrinoide hialina en un 87.5% de los casos y en 14.28% de los controles.

Tabla 17. Distribución por trombos de la decidua vera

Trombos de la decidua vera	N° casos	% casos	N° control	% control
Sí	6	75	1	14.28
No	2	25	6	85.71
Total	8	100	7	100

En el 75% de los casos se hallaron trombos de la decidua vera, y sólo se encontraron éstos en un 14.28% de los controles.

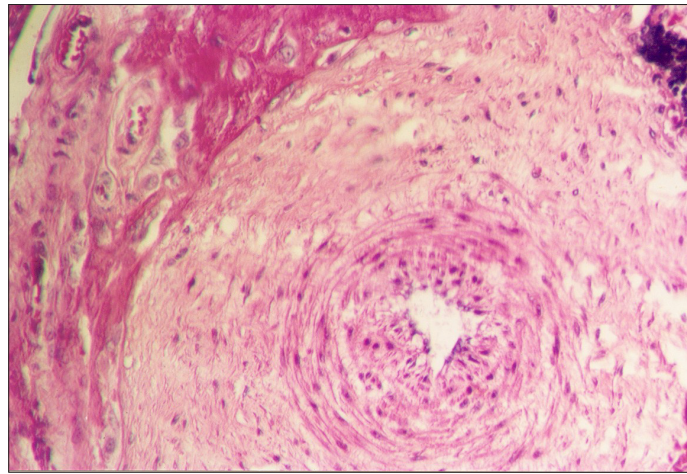


Figura 1. Vaso vellosidad intermedia con proliferación de la media y la íntima 20 X (10 x).

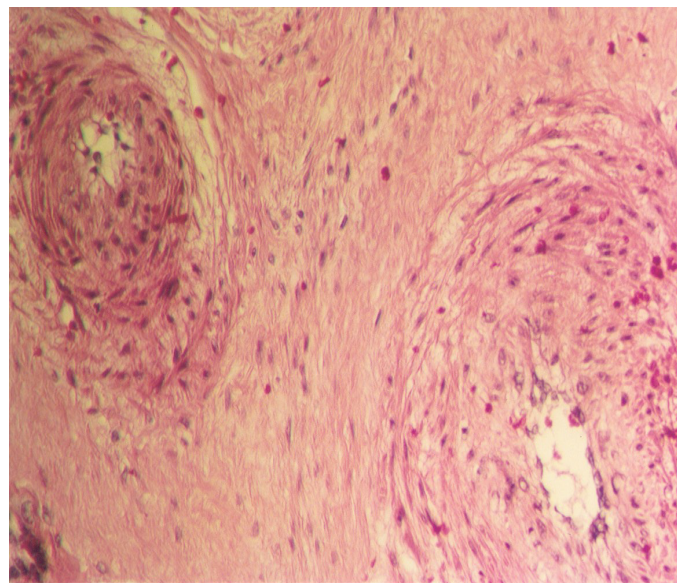


Figura 2. Vellosidad intermedia. Proliferación del endotelio, macrófago vacuolado (10 x).

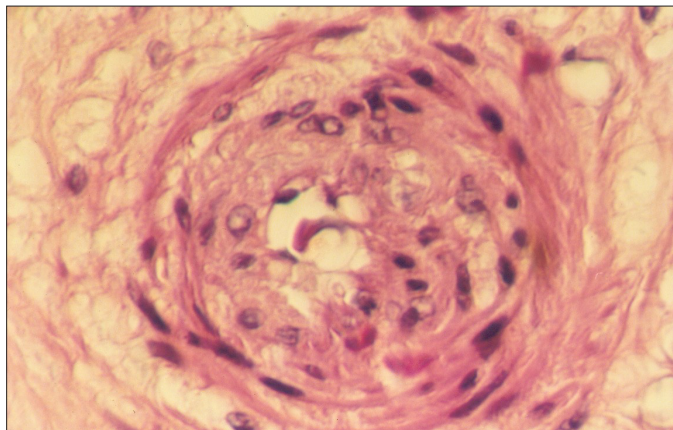


Figura 3. Vasos con lesiones en diferentes momentos del proceso vascular (10 x).

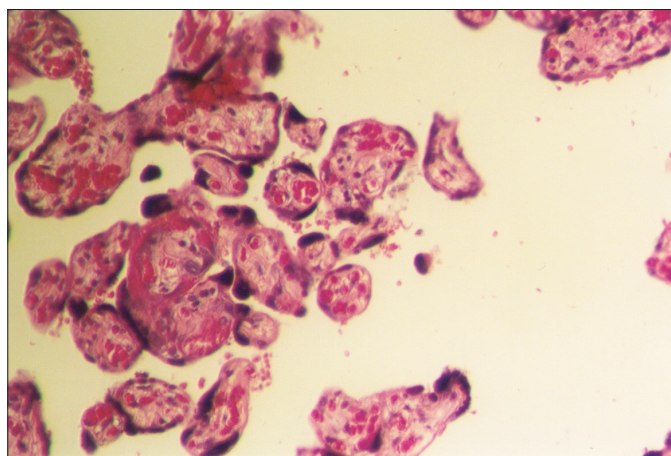


Figura 4. Nódulos sinciciales proliferados (20 x).

DISCUSIÓN

En la gestación normal durante el proceso de implantación del cigoto, las células citotrofoblásticas realizan dos ondas de invasión. La primera durante la 8^a y la 12^a semana de gestación, y la segunda entre la 16^a y la 20^a semana. Tal hecho es expresado por la invasión del citotrofoblasto, y la producción de metaloproteinasas, inicialmente en las arterias espiraladas del lecho vascular placentario, a nivel del endometrio y, posteriormente, a nivel del miometrio (3,6,17).

El citotrofoblasto invade la pared vascular y destruye sus capas musculares, que son sustituidas por material hialino y eosinófilico, lo cual permite la dilatación de estos vasos, y con eso proporciona un mayor flujo sanguíneo del útero a la placenta(6,19,). En esta fase, las células del citotrofoblasto sustituyen el endotelio.

En la gestación normal, aproximadamente 150 a 200 arterias del lecho vascular sufren esta alteración degenerativa. Cuando la segunda onda de invasión no ocurre a nivel del miometrio se observa cierto grado de isquemia y engrosamiento de la pared de los vasos endometriales. Esto coincide con la proliferación de nódulos en las vellosidades terminales con fibrosis y proliferación en las vellosidades intermedias (figuras 2-4). Esta es la causa estructural y vascular que determinan las alteraciones útero-placentarias observadas en la EHIE (6,19).

Por otro lado, por parte de la embarazada, la hipoxia determina la liberación del eje renina-angiotensina II-aldosterona, con consecuente aumento de las cifras tensionales, retención hídrica y daño renal caracterizado por proteinuria intensa; en este caso, esta última no se pudo valorar porque en los hospitales de la ciudad no es un estudio rutinario (16,18,20,21).

En la decidua basal, a nivel del corion leve las lesiones vasculares debidas a la EHIE fueron la necrosis hialina de la media de los vasos con destrucción de la elástica y la presencia de las células xantomatosas, conocida como aterosclerosis aguda (figura 2). Esta última es importante para el diagnóstico, ya que estos vasos no sufren las alteraciones normales de la preñez (3,6,22,23).

La aterosclerosis aguda fue descrita por Herting (1945), y confirmada por Roberson, Bronceen y Dixon (1975), quienes la consideran como una lesión patognomónica de la hipertensión y gestación. Aunque también se ha encontrado en otras enfermedades como la diabetes y en algunas autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (3,10,11,17).

En el circuito vascular fetal las lesiones fueron frecuentemente observadas a nivel de las vellosidades del tronco e intermedias. Principalmente a nivel de los vasos, mostrando proliferación de la media, de la íntima y obstrucción parcial de la luz (figuras 2 y 3).

En la gran mayoría se observó proliferación de nódulos sinciciales; esto es conocido como fenómeno de Teny Park (figura 4). Lo que indica que la hipoxia lleva a la proliferación de nodos para mejorar la oxigenación de la placenta (6,8,17).

Debido a que la placenta es el espejo de la vida del feto a nivel intrauterino, su estudio histopatológico nos muestra los cambios que ocurren en el embarazo normal y en el patológico, lo cual plantea una explicación de las posibles causas etiológicas de las enfermedades durante el embarazo (24,25,26,27,28,32).

Hallazgos histológicos como fibrina de nitabuchi, depósitos fibrinoides, infiltrado mononuclear, calcificaciones, trombosis, necrosis fibrinoide hialina y hemorragia endovascular se logró observar tanto en las placentas de pacientes preeclámpticas como las controles, pero cabe mencionar que los cambios se encontraban en mayor proporción en los casos.

CONCLUSIONES

Con base en lo expuesto podemos concluir que

1. Las alteraciones vasculares del corion leve, caracterizado por la aterosclerosis aguda, son tal vez las más importantes, porque estos vasos no sufren modificaciones inducidas por las hormonas en el embarazo.
2. Las lesiones vasculares deciduals (necrosis de la media con presencia de macrófagos vacuolados), aumento del número de nódulos sincitiales, lesiones del circuito vascular fetal, infarto y hemorragias son las alteraciones más sugestivas de EHIE.

Referencias

1. López-Jaramillo P, Casas JP, Serrano N. Preeclampsia: from epidemiological observations to molecular mechanism. *Braz J Med Biol Res* 2001; 10: 1227-35.
2. López Llera M, Rubio Linares GR. Factors that influence maternal mortality in eclampsia. *Perspect Nephrol*
- Agüero O, Aure, M. Riesgo perinatal en la eclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1974; 34: 359 -363.
3. Silvera LA, Menezes D, Mota E, Arana-Pino A, Lenzi E, Barrios C. Enfermedad Hipertensiva Específica del Embarazo (preeclampsia): Estudio de la matriz extracelular (colágeno I, II, fibronectina). *Rev. Salud Uninorte* 2000 (Barranquilla - Colombia); 15: 3-9.
4. Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC. Case-control study of risk factors for complicated eclampsia. *Obstet Gynecol* 1997; 90(2): 172-175.
5. Duque F, Coromoto L, Díaz E, Suárez M, Marchán N, Carrillo L. Maternidad «Concepción Palacios». Caracas. Hallazgos anatomopatológicos en la hipertensión inducida por el embarazo, 1981 – 1994 *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000; 60(3): 179-184.
6. Benirschke K & Driscoll. *The Pathology of the human placenta.* Berlín: Springer-Verlag; 1967. p. 58-90.
7. Egly C, Gutlip J, Bowes W. Severe hypoglycemia associated with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:576-577.
8. Fawcett, Bloom. *Tratado de Histología.* Editorial McGraw-Hill Interamericana, 12ª ed. p. 918-929.
9. Gómez P, Ruiz N, Pulido J. Mortalidad materna en el Instituto Materno Infantil de Santafé de Bogotá D.C. 1985-1989. *Rev Col Obst Ginecol* 1993; 44:39-47.
10. Goodlin R, Cotton D, Haesslem, H. Severe-edema, proteinuria-hypertension gestosis. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 595-598.
11. Gutiérrez O, González M, Valle M. Eclampsia en la Maternidad «Concepción Palacios». *Rev Obstet Ginecol Venez* 1988; 48:183-185.
12. Hernández J. Maternal mortality rates in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124:149-155.
13. Mackema J, Dover N, Brame R. Preeclampsia associated with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets an obstetric emergency. *Obstet Gynecol* 1983; 62:751-753.
14. McLaughlin M. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1200-1204.
15. Odum CU, Akinkugbe A. The causes of maternal deaths in eclampsia in Lagos, Nigeria. *West Afr J Med* 1991; 10(1): 371-376.
16. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183.

17. Scout JR, Danforth. Tratado de obstetricia y ginecología. México: McGrawHill Interamericana: 2000. Pag 31-48.
18. Sibai B, Taslimi M, Amor E, Mabie B, Ryan G. Preeclampsia. Contemporary Ob/Gyn 1997; 42 (7): 15-26.
19. Thaigarajah S, Bourgois F, Habert G, Candle M. Thrombocytopenia in preeclampsia, associated abnormalities and management principles. Am J Obstet Gynecol 1984; 150:1-7.
20. Ulloa G, Di Rocco A, Figueira R, Hernández C, Uzcátegui O. Síndrome HELLP. Rev Obstet Ginecol Venez 1991; 5(3): 183-186.
21. Uzcátegui O, Toro J, Dautant N. Mortalidad perinatal en la hipertensión inducida por el embarazo. Rev Obstet Ginecol Venez 1982; 42:151-155.
22. Gabinskaya T, Salafia CM, Gulle VE, Holzman IR, Weintraub AS. Gestational age-dependent extravillous cytotrophoblast osteopontin immunolocalization differentiates between normal and preeclamptic pregnancies. Am J Reprod Immunol 1998 Nov;40(5):339-46.
23. Van Dan R, Baekelandt M, Buytaert P, Brock U. Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1989; 73:97-102.
24. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES 2000). Disponible en: URL: <http://www.minsa.gov.pe/enfermedad/saludmaterna.htm> reductase
- 25 Goldman-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. Mol Cell Endocrinol 2002; 187(1-2):233-8.
26. Stanek J, Eis ALW and Myatt L. Nitrotyrosine Immunostaining Correlates with Increased Extracellular Matrix: Evidence of Postplacental Hypoxia. Placenta, Vol. 22. Suplement 1 April 2001: S56-S62.
27. I. Caniggia, J. Winter, S. J. Lye and M. Post. Oxygen and Placental Development During the First Trimester: Implications for the Pathophysiology of Pre-eclampsia. Placenta, Vol. 21, Suplement 1 March 2000: S25-S30.
28. Wang Y, Gu Y, Philibert L, Lucas MJ. Neutrophil activation induced by placental factors in normal and pre-eclamptic pregnancies in vitro. Placenta 2001; 22(6): 560-5.
29. Dunk C, Ahmed A. Expression of VEGF-C and activation of its receptors VEGFR-2 and VEGFR-3 in trophoblast. Histol Histopathol 2001; 16(2): 359-75.
30. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. Placenta 2002; 23(5): 359-72.
31. Calle A, Hernández D, Campuzano C. Hipertensión inducida por el embarazo. Tema Oficial N° 2. XV Congreso FESGO Manta 2002. Rev Ecuat Ginecol Obstet 2002; 9(2): 207-20.
32. Pacheco Romero. Disfunción endotelial en la preeclampsia. Anales de la Facultad de Medicina 2003; 64 (1): 43-54.