

TRABAJOS DE REVISIÓN

Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque inmunoendocrino. Parte II**Risk factors for preeclampsia: immunoendocrine approach. Part II**

Jeddú Cruz Hernández ^I; Pilar Hernández García ^{II}; Marelis Yanes Quesada ^{III}; Ariana Isla Valdés ^{IV}

^IEspecialista de I Grado en Medicina General Integral y Endocrinología. Máster en Atención Integral a la Mujer. Asistente. Hospital Ginecoobstétrico Docente "América Arias".

^{II}Especialista de II Grado en Laboratorio Clínico. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Docente "Marfán".

^{III}Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Endocrinología. Profesora Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología.

^{IV}Especialista de II Grado en Ginecoobstetricia. Máster en Atención Integral a la Mujer. Asistente. Hospital Ginecoobstétrico Docente "América Arias".

RESUMEN

Esta segunda parte de la revisión trata sobre los nuevos factores de riesgo de la preeclampsia, también conocidos como emergentes, entre los cuales se incluyen fenómenos biológicos de tipo endocrino, inmunológico y relacionados con la disfunción endotelial, como el aumento del estrés oxidativo, la disminución de las vitaminas antioxidantes y otros. Se augura que estos factores de riesgo de reciente descripción tendrán que ser tenidos muy en cuenta en un futuro no lejano, si se quiere predecir eficazmente la aparición de la preeclampsia para poder actuar así de forma precoz durante el desarrollo de la enfermedad, y evitar al máximo sus consecuencias obstétricas adversas, y en algunos casos, hasta para prevenir el surgimiento de esta enfermedad.

Palabras clave: Preeclampsia, factores emergentes riesgo, enfoque inmunoendocrino.

ABSTRACT

This second part of the review deals with the new risk factors for preeclampsia, which are also known as emergent, among which the biological phenomena of endocrine and immunological

type and related to endothelial dysfunction, such as the increase of oxidative stress, the reduction of antioxidant vitamins and others, are included. It is said that these recently described risk factors will have to be taken into account in a near future to efficiently predict the appearance of preeclampsia to act early during the development of the disease and to prevent as much as possible its adverse obstetric consequences and, in some cases, to avoid the appearance of this disease.

Key words: Preeclampsia, emerging risk factors, immunoendocrine approach.

INTRODUCCIÓN

En la primera parte de esta revisión se trató el tema de los factores clásicos de riesgo de preeclampsia (PE), y en esta segunda se abundará acerca de los nuevos factores de riesgo (emergentes) de esta enfermedad, los cuales se han relacionado con la aparición de la PE, sobre todo, después que se aceptó como válida la teoría de la placentación anormal para explicar el surgimiento de la hipertensión inducida por el embarazo.¹

En la literatura revisada²⁻⁴ no se ha encontrado una clasificación que permita su ordenamiento, aunque se incluyen entre ellos fenómenos biológicos endocrinos, inmunológicos y otros, relacionados con el aumento del estrés oxidativo y la disfunción endotelial durante la gestación.

FACTORES EMERGENTES DE RIESGO DE PREECLAMPSIA

Entre ellos se encuentran fenómenos de tipo endocrino, inmunológico y relacionados con el aumento del estrés oxidativo, la disminución de la defensa antioxidante del organismo y la aparición de la disfunción endotelial, algunos de los cuales describiremos a continuación:

Disminución del óxido nítrico

Varios estudios han informado una disminución del óxido nítrico (ON) y sus precursores en las gestantes preeclámpticas;⁵⁻⁷ sin embargo, otros autores no encuentran estos resultados.^{8,9} El ON es sintetizado por la óxido nítrico sintetasa a partir del aminoácido L-arginina, y es el modulador fundamental del tono en el árbol vascular vellosos placentario, ya que la circulación fetoplacentaria carece de inervación; pero además, el ON juega un papel muy importante en el control de la TA sistémica. Una disminución suya generaría un aumento de la vasoconstricción, del estrés oxidativo y de la disfunción endotelial, fenómenos que se conoce están vinculados con el surgimiento de la PE.¹⁰⁻¹²

Hiperuricemia

Trabajos extensos sugieren que la hiperuricemia participa en el desarrollo de la PE. La hiperuricemia en la PE se debe principalmente al aumento del estrés oxidativo y/o a la reducción de la filtración glomerular, lo que produce una disminución de la eliminación renal del ácido úrico, que se anticipa al descenso del aclaramiento de creatinina, el cual ocurre más tardíamente. También puede haber una producción excesiva de ácido úrico por la placenta isquémica. A menudo, la elevación del ácido úrico ocurre previamente al desarrollo de la hipertensión arterial y de la proteinuria y sus altos niveles se relacionan con un mal pronóstico de la PE, lo cual sugiere que el ácido úrico pudiera tener un papel causal en el surgimiento de

esta enfermedad. Además, la hiperuricemia es un componente del síndrome metabólico y se correlaciona marcadamente con la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia.^{13,14}

Estudios experimentales en ratas transformadas en hiperuricémicas mediante la administración de ácido exónico (un inhibidor de la uricaza) muestran la aparición de hipertensión, hipertrofia glomerular y albuminuria en estas; sin embargo, estos animales no presentaron endoteliosis, lo que sugiere que el ácido úrico juega, probablemente, un papel contributivo, pero no inicial, en el desarrollo de la PE.¹⁵ No obstante, los niveles elevados de ácido úrico parece que pueden indicar directamente la existencia de alteración de la reabsorción tubular ocasionada por un estado preecláptico, y algunos autores consideran al ácido úrico un biomarcador muy importante de daño renal en la PE.¹⁶

Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un aminoácido sulfurado que se forma durante el metabolismo de la metionina. Se presenta la hiperhomocisteinemia (HHC) en forma primaria en mujeres que tienen una mutación en el gen que codifica la enzima cistación β sintetasa, quienes tempranamente sufren retardo mental, luxación del cristalino, osteoporosis y escoliosis, trombosis y aterosclerosis. Pero también la hiperhomocisteinemia puede ser secundaria a déficit nutricional o vitamínico, sobre todo, de las vitaminas B6, B12 y ácido fólico.¹⁷

Evidencias recientes hacen considerar a la HHC como un factor de riesgo vascular independiente. Su presencia se asocia con la de trombosis venosa profunda, aterosclerosis, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. También se ha descrito una correlación de la HHC con aborto recurrente, muerte fetal, *abruptio placentae* y PE.^{17,18} Aun cuando los mecanismos mediante los cuales la homocisteína ejerce sus efectos no están bien definidos, la sospecha de que la HHC es un factor de riesgo de aborto espontáneo y PE se basa en los efectos que esta ejerce sobre la pared arterial y el proceso de la coagulación. Los resultados de los ensayos clínicos indican que un tanto por ciento importante (25-33 %) de las mujeres que sufren abortos espontáneos, PE y *abruptio placentae* presentan una elevación de la homocisteína basal o después del *test* de carga de metionina. La HHC también se correlaciona con una tasa elevada de muerte perinatal; en las gestantes afectadas de homocistinuria clásica no tratada, se producen pérdidas fetales en el 50 % de los casos, y las que logran continuar embarazadas, presentan un riesgo elevado de PE.¹⁸⁻²⁰

Por otro lado, también tiene gran importancia el hecho de que entre las causas adquiridas de HHC está el déficit de ácido fólico, y ello es un hallazgo común en el embarazo, por lo que esta sería otra razón más a considerar para garantizar una suplementación adecuada de este micronutriente durante la gestación.^{21,22} En resumen, que existen evidencias como para considerar a la HHC un factor definitivo de riesgo de PE con un alto valor predictivo, en especial de su forma grave de inicio temprano.^{23,24}

Resistencia a la leptina e hiperleptinemia

Existe evidencia de que las mujeres con PE grave presentan concentraciones plasmáticas de leptina mayores que las que tienen embarazos normales. Este aumento pudiera ser un reflejo del grado de hipoperfusión e hipoxia placentarias, ya que se ha comprobado que esta hormona puede ser producida por la placenta y que su síntesis placentaria aumenta como respuesta a la isquemia de este órgano, situación frecuente en la PE.²⁵⁻²⁷

La hiperleptinemia generalmente va aparejada con la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, y una de las acciones que comparten estas 2 hormonas es la de producir estimulación simpática, lo cual pudiera participar en la génesis de la PE. Por todo ello, hormonas como la leptina y la insulina pueden convertirse en un futuro en predictoras de PE, de sus complicaciones y en marcadores de su gravedad, de gran importancia en la práctica clínica.^{28,29}

Hipertestosteronemia

Este hallazgo en la PE se cree que es expresión de la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo, ya que en este estado la insulina aumenta la síntesis ovárica de andrógenos y reduce la síntesis hepática de la proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG). Una elevación importante de la testosterona está asociada con la resistencia a la insulina, y esta última es un consabido factor de riesgo de PE.^{30,31}

Disminución de la SHBG

En varios estudios se ha encontrado que las mujeres embarazadas que desarrollan una PE tienen una mayor tendencia que la media a presentar niveles sanguíneos reducidos de SHBG, y se ha comprobado, además, que el aumento de la resistencia insulínica al inicio del embarazo está asociado, independientemente, con el surgimiento subsecuente de una PE.^{30,31}

Se plantea que existe una correlación negativa entre la resistencia a la insulina y los niveles sanguíneos de SHBG, por lo que un nivel en sangre bajo de SHBG puede considerarse como un indicador de resistencia a la insulina, y durante el primer trimestre, la SHBG puede constituir un biomarcador para predecir el riesgo de sufrir una PE en una etapa posterior del embarazo.³²

Elevación de la inhibina A y la activina A

En los últimos años han aparecido varios estudios que han comprobado que la inhibina A y la activina A, hormonas producidas por la placenta, pueden ser útiles como marcadores bioquímicos precoces de PE. Se ha precisado que estas proteínas se encuentran muy elevadas en las pacientes con PE, y que esta elevación precede al desarrollo clínico de la enfermedad. Además, la inhibina puede producir estimulación de las células tecales ováricas y aumentaría de esta forma la producción de andrógenos, cuya elevación se ha informado que está implicada en la patogénesis de la PE.^{33,34}

Elevación de la neurokinina B placentaria

En un reciente estudio realizado por *Lowry*,³⁵ se informó que la superproducción de neurokinina B (NKB) por la placenta durante el embarazo temprano podría predecir el surgimiento posterior de una PE. Se precisó también que la NKB comienza a elevarse muy tempranamente durante la gestación (aproximadamente, a partir de la novena semana) en las mujeres que van a padecer una PE, y se mantiene elevada durante el tercer trimestre de la gestación, por lo que esta pudiera convertirse en el indicador ideal para predecir la aparición de una PE.

El rol de la hormona en la PE puede estar relacionado con la vasoconstricción que produce y que está mediada por la estimulación de los receptores NK3. Según los autores del estudio, podría prevenirse la vasoconstricción en la PE y minimizar la hipertensión asociada con la enfermedad mediante fármacos que impidieran la unión de la NKB a su receptor.³⁵

Elevación de la molécula-1 de adhesión a la célula vascular

La activación endotelial se ha propuesto como el primer evento patológico que ocurre como consecuencia de una invasión uterina anormal del trofoblasto, lo que entraña la liberación de varias moléculas de adhesión a la célula endotelial, entre las que está incluida la molécula-1 de adhesión a la célula vascular (VCAM-1). Se ha informado que los niveles de VCAM-1 están aumentados de 3 a 15 semanas antes de iniciarse los síntomas de la PE en mujeres con factores de riesgo de esta enfermedad, lo que sugiere que su elevación puede tener un valor predictivo y que su determinación pudiera ser de ayuda para anticipar el surgimiento de la PE.^{36,37}

Elevación de la fibronectina

La fibronectina es una glicoproteína producida por los fibroblastos, los endotelios y los trombocitos, entre otras células, y se ha precisado que constituye un marcador de lesión

vascular.³⁸ *Lazarchick* y otros³⁹ realizaron una investigación en la que determinaron los niveles plasmáticos de fibronectina en un grupo de gestantes, y encontraron que cuando su concentración era superior a 400 mg/mL, las mujeres desarrollaban una PE 4 semanas más tarde, por lo que concluyeron que su valor predictivo de PE era elevado. Por su parte, *Freedman* y otros⁴⁰ demostraron en su estudio que en las gestaciones complicadas con PE, las concentraciones de fibronectina en plasma materno fueron significativamente más altas que en los embarazos con retraso del crecimiento intrauterino solo, y que a su vez, en estos últimos, también estaba significativamente más elevada la fibronectina cuando se les comparó con las gestaciones no complicadas.

Elevación de la serotonina

La serotonina, por medio de los receptores S2, puede amplificar la secreción y aumentar la actividad de algunos otros mediadores vasoconstrictores, como la histamina, la angiotensina II, la prostaglandina F2 y la noradrenalina; además, también puede incrementar la agregación plaquetaria cuando se encuentra en exceso.⁴¹ Sus niveles se encuentran muy elevados en la PE, por lo que se ha sugerido por muchos autores que podría desempeñar algún papel en la fisiopatología de esta entidad.⁴²⁻⁴⁴

La placenta es un órgano fundamental para el metabolismo de la serotonina durante la gestación. La monoaminoxidasa (MAO), que inactiva a la serotonina, se puede encontrar en el sincitiotrofoblasto y en la decidua. En la PE la actividad de la MAO es muy baja, debido a que esta enzima es muy sensible a la tensión de oxígeno, y se inactiva por la reducción de esta y por el aumento de los radicales libres, situaciones anormales que están presentes en la PE.⁴⁵ Finalmente, la serotonina mediante la estimulación de los receptores S2, favorecería el proceso de agregación plaquetaria, la contracción directa del músculo liso vascular, y amplificaría la acción vasoconstrictora de algunos mediadores neurohormonales, en particular, de las catecolaminas y la angiotensina II, todo lo cual incrementaría la isquemia placentaria y el fenómeno de disfunción endotelial.⁴²⁻⁴⁶

Deficiencia de hierro

Indirectamente la concentración de hierro sérico es un indicador de la disponibilidad tisular de oxígeno y su descenso plasmático, lo cual se asocia también con una disminución de la hemoglobina que transporta el oxígeno, puede ser un activador de la cascada hipóxica a nivel placentario y de todo el organismo, lo que ha sido relacionado con el surgimiento de la PE.⁴⁷⁻⁴⁹

Se ha informado también que el hierro interviene de alguna forma en el desarrollo placentario, por lo que su deficiente biodisponibilidad en las primeras etapas de la formación de la placenta, pudiera condicionar una formación anormal de esta, lo que se ha relacionado con la aparición posterior de la PE (teoría de la placentación anormal en el surgimiento de la PE).^{50,51}

Escasa ingesta de las vitaminas antioxidantes C y E

El estrés oxidativo constituye un mecanismo fisiopatológico importante en la lesión y disfunción endoteliales que se observan en la PE; por su parte, las vitaminas C y E son inhibidores potentes de los radicales libres derivados del oxígeno y de la peroxidación lipídica, por lo que su disminución se ha relacionado con la presencia de la enfermedad hipertensiva gravídica.^{52,53}

Una evidencia importante que pone de manifiesto la posible acción moduladora de la dieta sobre el estado antioxidante en la embarazada fue el estudio hecho por *Clapés*^{54,55} en 141 gestantes con un alto riesgo de padecer PE, a las que se les administró una combinación de vitaminas C y E, y en las que se observó una importante disminución en sangre del marcador de activación endotelial (inhibidor 1 de la activación del plasminógeno) utilizado en la investigación para precisar el beneficio del tratamiento. Otros estudios con diseño similar han arrojado conclusiones muy similares.^{56,57}

CONSIDERACIONES FINALES

Los factores emergentes de riesgo de PE, tienen cada vez mayor relevancia en la epidemiología de esta enfermedad. Aunque todavía no existe una clasificación que los agrupe, sí están incluidos entre ellos fenómenos de tipo endocrino, inmunológicos y otros, y en un futuro no lejano ocuparán un lugar en importancia al lado de los clásicos, dado la fuerza predictora que como se está evidenciando poseen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet*. 2001;357:53-6.
2. Roberts JM, Pearson G, Cutter J, Linoheimer M. NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension*. 2003;41(3):437-45.
3. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:S1-S22.
4. Pipkin F. Fortnightly review: the hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ*. 1995;311:609-13.
5. Quintana NP, Rey DF, Sisi TG, Antonelli CA, Ramos MH. Preeclampsia. *Rev Posgr VIa Catedr Med*. 2003;133:16-20.
6. Pacheco J. Preeclampsia y eclampsia. *Rev Ginecol Obstet Perú*. 2001;47(2):1-13.
7. González C, Cruz MA, Gallardo M. Nitric oxide and prostaglandin systems inhibition on the isolated perfused human placenta from normal and preeclamptic pregnancies. *Gynecol Obstet Invest*. 1995;40:244-8.
8. Morris NH, Eaton BM, Dekker GA. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol*. 1996;103:4-15.
9. Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:944-8.
10. Pacheco J. Disfunción endotelial en la preeclampsia. *An Fac Med*. 2003;64(1):1-16.
11. Avena JL, Joerin VN, Dozdor LA, Brés SA. Preeclampsia-eclampsia. *Rev Pogr VIa Catedr Med*. 2007;165:20-5.
12. Rojo DM, García L, Clapés S, Álvarez MS. El óxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas en la preeclampsia. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2003;22(2):130-40.
13. Mustaphi R, Gopalan S, Dhaliwal L, Sarkan AK. Hyperuricemia and pregnancy induced hipertensión-reappraisal. *Indian J Med Sci*. 1996;50(3):68-71.
14. Fay RA, Bromham DR, Brooks JA, Gebiski VJ. Platelets and uric acid in the prediction of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152:1038.
15. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Kanellis J, Watanabe S, Sánchez-Lozada LG. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in rat. *Am J Nephrol*. 2003;23:2-7.

16. Weerasekera DS, Peiris H. The significance of serum uric acid, creatinine and urinary microprotein levels in predicting pre-eclampsia. *J Obstet Gynecol.* 2003;23:17-9.
17. Gómez JM, Zuleta JJ, Compuzano G, Córdova CM. Asociación entre hiperhomocisteinemia y preeclampsia. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2002;53(1):1-10.
18. Iribarra V, Germain A, Cuevas A, Faúndez L, Valdés G. Disfunción endotelial como alteración primaria en las patologías vasculares. *Rev Méd Chile.* 2000;128(6):659-70.
19. Rajkovic A, Mohamed K, Malinov V. Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1997;90:168-7.
20. Wang J, Trudinger BJ, Duarte N. Elevated circulating homocysteine levels in placental vascular disease and associated preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol.* 2000;107:935-8.
21. Fernández M, Fernández G, Diez-Ewald M, Torres E, Vizcaíno G, Fernández N, et al. Concentración de homocisteína plasmática en embarazadas y su relación con el desarrollo de preeclampsia. Efecto de la administración prenatal de ácido fólico. *Invest Clín.* 2005;46(2):1-12.
22. De la Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, Cabrillo F. Homocisteína, ácido fólico y vitaminas del grupo B en ginecología y obstetricia. *Actualidad Obstet Ginecol.* 2001;XIII(6):237-48.
23. Rajkovic A, Mohamed K, Malinov V. Plasma homocysteine concentrations in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. *Obstet Gynecol.* 1999;94:355-60.
24. Laivouri H, Kaaja R, Turpeinem U. Plasma homocysteine levels elevated and inversely related to insulin sensitivity in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1999;93:489-93.
25. Martínez E, González M. Relación leptina-insulina en preeclampsia. Estudio en población mestiza mexicana. *Rev Méd Chile.* 2001;129(2):149-54.
26. Vargas A, Girao S, Francischetti E, Genelhu V. Leptina, relación adicional en la fisiopatología de la preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001;23(5):1-11.
27. Vadillo M, Vela O, Galindo G, Salazar D. Leptina y su influencia en los principales padecimientos ginecoobstétricos. *Ginecol Obstet Méx.* 2005;73:99-104.
28. Chan T, Su J, Chung Y, Hsu Y, Yeh Y, Yuan S. Elevated amniotic fluid leptin levels in pregnant women who are destined to develop preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(2):171-4.
29. Laivouri H, Galleher MJ, Collura L, Crombleholme WR, Markovic N, Rajakumar A, et al. Relationships between maternal plasma leptin, placental leptin mRNA and protein in normal pregnancy, pre-eclampsia and intrauterine growth restriction without pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2006;12(9):551-6.
30. Hernández C, Linares F. Valores hormonales de andrógenos en el embarazo. Resultados preliminares. *Rev Diag Biol.* 2002;51(2):1-6.
31. Michael T, Acromite MD, Christos S, Mantzoros MD, Richard E, Leach MD, et al. Androgens in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1999;180:60-3.
32. Timothy J, Utley W, Utley DJ. Total testosterone, free-androgen index, calculated free testosterone and total testosterone by analog RIA compared in hirsute women and in otherwise normal women with altered binding sex hormone binding globulin. *Clin Chem.* 1987;33(8):1372-

5.

33. Mutturishn S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for preeclampsia. *Lancet*. 1997;349(9061):1285-8.
34. Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K. Second-trimester maternal serum inhibin A concentration as an early marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(1):131-6.
35. Lowry PJ. Descubrimiento de una hormona asociada a la preeclampsia. *Nature*. 2000;405:797-800.
36. Aure G, Lares M, Obregón O. Evaluación de molécula-1 de activación vascular como indicador de activación endotelial en preeclampsia en la semana 20 de gestación. *Rev Fac Med*. 2005;28(2):1-17.
37. Heyl W, Hand S, Reister F, Gehlen J, Mittermayer G, Rath W. The role of soluble adhesion molecules in evolution in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:68-72.
38. Ballegeer VC, Spitz B, De Baene LA, Van Assche AF, Hidajat M, Cnel AM. Platelet activation and vascular damage in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166:629-33.
39. Lazarchick J, Stubbs TM, Romein L, Van Dorstein JP, Loadholt CB. Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154:1050-2.
40. Freedman SA, De Groot CJ, Taylor RN, Golditch BD, Roberts JM. Plasma cellular fibronectin as a measure of endothelial involvement in preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:838-41.
41. Vanhoutte PM. Serotonin and the blood-vessel wall. *J Hypertens Suppl*. 1986;4:112-5.
42. Bolte AC, Van Geijin HP, Dekker GA. Fisiopatología de la preeclampsia y papel de la serotonina. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;1:322-32.
43. Bhattacharyya TK, Debnath PK. Role of 5-hydroxytryptamine in toxemia of pregnancy. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1995;39:86-8.
44. Filshie GM, Maynard P, Hutter C, Cooper JC, Robinson G, Rubin P. Urinary 5-hydroxyindole acetate concentration in pregnancy induced hypertension. *BMJ*. 1992;304:1223.
45. Gujrati VR, Shanker K, Vrat S, Parmar SS. Novel appearance of placental nuclear monoamine oxidase: biochemical and histochemical evidence for hyperserotonergic state in preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:1543-50.
46. Bertrand C, St-Louis J. Reactivities to serotonin and histamine in umbilical and placental vessels during the third trimester after normotensive pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:650-9.
47. Escudero C, Calle A. Hierro, oxígeno y desarrollo placentario en la génesis de la preeclampsia. Efectos de la altura en Ecuador. *Rev Med Chile*. 2006;134(4):491-8.
48. Watson AL, Skepper JN, Jauniaux E, Burton GJ. Susceptibility of human placental syncytiotrophoblastic mitochondria to oxygen-mediated damage in relation to gestational age. *J Endocrinol Metab*. 1998;83:1697-705.
49. Kadyrov M, Schmitz C, Black S, Kaufmann P, Huppertz B. Pre-eclampsia and maternal anemia display reduced apoptosis and opposite invasive phenotypes of extravillous trophoblast.

Placenta. 2003;24:540-8.

50. Genbacev O, Zhou Y, Ludlow J, Fisher S. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science*. 1997;277:1669-72.

51. De Marco C, Caniggia I. Mechanisms of oxygen sensing in human trophoblast cell. *Placenta*. 2002;23:58-68.

52. Wallenburg HCS. Prevención de la preeclampsia: situación y perspectivas en el año 2000. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;1:254-63.

53. Pita G, Monterrey P, Rodríguez A, Pérez C, Macías C, Serrano G. Factores que influyen en las deficiencias de vitaminas E y C en embarazadas y recién nacidos. *Rev Cubana Salud Pública*. 2004;30(3):1-111.

54. Clapés S. Diabetes Mellitus, estrés oxidativo y embarazo. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2000;19(3):191-5.

55. Gutiérrez A. Estrés oxidativo en la gestación: ¿una nueva óptica en la atención a la embarazada? *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2005;31(1):1-9.

56. Chan AC. Partners in defense: vitamin E and vitamin C. *Can J Physiol Pharmacol*. 1993;71:725-31.

57. Chappell LC, Seed PT, Briley AL. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet*. 1999;354:810-6.

Recibido: 10 de mayo de 2007.

Aprobado: 20 de junio de 2007.

Jeddú Cruz Hernández. Hospital Ginecoobstétrico Docente "América Arias". Calle Línea y G, Vedado, municipio Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba.