

# Hallazgos anatomopatológicos en la hipertensión inducida por el embarazo, 1981 – 1994

Drs. Fernando Duque, Coromoto Lorenzo, Eugenio Diz, María Suárez, Norma Marchán, Livia Carrillo

Maternidad “Concepción Palacios”. Caracas

## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer los hallazgos anatomopatológicos en los diferentes órganos de pacientes con hipertensión inducida por el embarazo.

**Métodos:** Se revisaron 358 protocolos de autopsia de pacientes entre 1981 – 1994 y se encontraron 50 casos con diagnóstico de hipertensión inducida por el embarazo.

Fueron analizados: edad, tiempo de gestación, tipo clínico de hipertensión y las alteraciones encontradas en diferentes órganos.

**Ambiente:** Maternidad “Concepción Palacios”. Caracas.

**Resultados:** Los principales órganos afectados por la hipertensión inducida por el embarazo por orden de frecuencia fueron: encéfalo en 42 autopsias (84%), pulmones en 39 casos (78%), riñón e hígado con 35 casos cada uno (70%) y corazón con 20 (40%). Se encontraron 18 hematomas subcapsulares hepáticos (36%) de los cuales 7 (14%) estaban rotos.

**Conclusión:** Las alteraciones anatomopatológicas más relevantes se observaron en: encéfalo, hígado y riñón. La hipertensión inducida por el embarazo continúa siendo causa de mortalidad importante en nuestro medio, por lo que amerita estudio y actualización constante para su control adecuado.

**Palabras clave:** Hipertensión inducida por el embarazo. Hematoma subcapsular hepático. Síndrome HELLP. Coagulación intravascular diseminada.

## SUMMARY

**Objective:** To know the pathological findings in the different organs of patient with pregnancy induced hypertension.

**Method:** 358 protocols of patients' autopsies were revised among 1981- 1994 and they met 50 cases with diagnosis of pregnancy induced hypertension. Were analyzed: age, time of gestation, clinical type of hypertension and the alterations found in the different organs.

**Setting:** Maternidad Concepcion Palacios. Caracas.

**Results:** The main organs affected by the pregnancy induced hypertension by order of frequency were: brain in 42 autopsies (84%), lungs in 39 cases (78%), kidney and liver with 35 cases each one (70%) and heart with 20 (40%). There were 18 subcapsular hepatic hematomas (36%) of those 7 (14%) were broken.

**Conclusion:** The pathological alterations more important were observed in: brain, liver and kidney. The pregnancy induced hypertension continues being cause of important mortality in our means, for that need study and constant bring up to date for its appropriate control.

**Key words:** Pregnancy induced hypertension. Subcapsular hepatic hematoma. HELLP syndrome. Disseminated intravascular coagulation.

## 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. Actualmente se sabe que la HIE es un proceso crónico y que el aumento de presión arterial sólo es un signo que se expresa de una forma relativamente tardía en el curso de la enfermedad (1).

Todos los autores (1-12) coinciden en que la pre-eclampsia severa es una de las formas más comunes de esta serie de trastornos hipertensivos (aproximadamente 70%), y en que constituye un problema

Recibido: 03-12-98

Aceptado para publicación: 20-01-00

de salud en la población fértil por el alto riesgo que representa tanto para la madre como para el feto. Aunque no se conoce un tratamiento definitivo, el empleo de medidas como el control estricto de las embarazadas por la consulta de alto riesgo obstétrico, el control fetal y el empleo de diversos fármacos para el tratamiento médico, pueden evitar de forma efectiva las complicaciones cuya expresión más dramática es la eclampsia (12).

La fisiopatología básica demuestra que la HIE es un proceso resultado de un incremento en la resistencia vascular periférica, en el cual ha habido una pérdida de la refractariedad a la angiotensina II, mediada por prostaglandinas, lo cual conduce a una disminución de la perfusión placentaria. El diagnóstico de la HIE requiere además de hipertensión arterial, la presencia de proteinuria y edema, rara vez antes de la semana 20 de gestación. Se ha encontrado un subgrupo de mujeres con preeclampsia (2-12%) que pueden presentar los siguientes hallazgos: hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y bajo recuento de plaquetas; a esta entidad se le denominó síndrome HELLP, que representa las iniciales de las alteraciones encontradas en el laboratorio, las cuales aumentan las complicaciones de estas pacientes, como desprendimiento prematuro de placenta, hipoglicemia y coagulación intravascular diseminada (6-8). Asimismo, se ha observado muerte fetal y trombocitopenia en el recién nacido de estas pacientes y una mortalidad neonatal de 9,4% (10,11).

La preeclampsia se caracteriza por una inadecuada respuesta vascular materna a la placentación, disfunción endotelial, vasoespasmo generalizado, activación plaquetaria y hemostasia anormal. Estas anomalías resultan en lesiones vasculares en los vasos periféricos y en el lecho útero-placentario, así como en varios órganos tales como riñón, hígado, pulmones y cerebro. Consecuentemente, la preeclampsia está asociada con un incremento en la morbilidad y mortalidad materna y perinatal dadas por reducción del flujo útero-placentario, desprendimiento prematuro de placenta y parto prematuro. Evidencias recientes indican que la preeclampsia es un desorden de las células endoteliales y puede ser manifestado en algunas de las pacientes con un espectro de anomalías en la hemostasia y disfunción de múltiples órganos, así como también retardo del crecimiento intrauterino (13).

Las causas primarias de muerte en pacientes con hipertensión inducida por el embarazo tipo eclampsia son: falla renal, hemorragia cerebrovascular, falla

cardiopulmonar, coagulación intravascular diseminada y falla cardíaca (14). Se han mencionado algunos factores que influyen en la mortalidad en los pacientes con eclampsia: edad (las de mayor edad tienden a padecer enfermedad renal y/o vascular preexistente), embarazo gemelar, retraso en la hospitalización, falla en la interrupción del embarazo, falta de control prenatal y la incapacidad del médico en reconocer la severidad de la enfermedad (15-17).

## MATERIAL Y MÉTODO

Fueron revisados 358 protocolos de autopsias de pacientes fallecidas en la Maternidad "Concepción Palacios", desde enero de 1981 hasta diciembre de 1994. Evaluamos los casos con diagnóstico de hipertensión inducida por el embarazo.

Confirmados los diagnósticos por el Servicio de Anatomía Patológica, se analizaron los siguientes parámetros: edad, tiempo de gestación, tipo clínico de la HIE, así como los hallazgos anatomopatológicos encontrados en diferentes órganos.

De cada autopsia practicada se tomaron muestras de hígado, riñón, cerebro, bazo, pulmón, páncreas y suprarrenal. Los demás órganos fueron examinados histológicamente en aquellos casos en los cuales el examen macroscópico reveló algo anormal. Los fragmentos se fijaron en formol 10% para su estudio en microscopio de luz, la coloración usada fue hematoxilina eosina.

Los datos obtenidos fueron tabulados y sometidos a análisis estadístico mediante la determinación de frecuencias absolutas y relativas y representados en cuadros.

## RESULTADOS

Durante el lapso que comprendió el estudio, se atendieron 409 162 embarazadas y ocurrieron 628 muertes, lo que da una frecuencia de una muerte materna por cada 651,53 embarazadas (0,15%). Se realizó autopsia en 358 de ellas (57,01%), en 50 de las cuales el diagnóstico clínico fue HIE (13,97%).

La edad para el momento de las muertes se encontró entre 15 y 40 años, con un promedio de 28,08 años. El tiempo de gestación osciló entre las 20 semanas y el puerperio, 30 pacientes cursaban con embarazos pretérmino (60%), 12 término (24%) y ocho se encontraban en puerperio (16%).

Se diagnosticaron 2 casos (2%) de preeclampsia leve, 25 (50%) de preeclampsia severa y 23 (48%) de eclampsia. Es de hacer notar que se encontraron

## HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR EL EMBARAZO

8 casos (32%) de síndrome HELLP como complicación de HIE tipo preeclampsia severa.

Los principales órganos afectados por HIE, se muestran en el Cuadro 1.

Las alteraciones anatomopatológicas más relevantes se observaron en encéfalo, hígado y riñón. Otros órganos mostraron cambios inespecíficos. (Cuadros 2A y 2B).

### DISCUSIÓN

La hipertensión inducida por el embarazo es un problema de alto riesgo obstétrico, ocupa el segundo lugar como causa de muerte materna en nuestra institución en los 11 años de revisión (16,74%) (18), siendo esta tasa más alta que la referida por diferentes autores (16,19-24) (Cuadro 3).

Existe aún confusión en muchos aspectos de la anatomía patológica de esta entidad, que pueda explicarse por una serie de razones: posibles diferencias en el material humano, en el diagnóstico clínico, en la evolución del cuadro mismo de HIE, inclusión de cuadros de eclampsia y de preeclampsia severa, momento de hacer la autopsia, métodos de preparación y fijación de las piezas anatómicas, empleo de técnicas especiales de tinción, uso de microscopio de luz o electrónico, disparidad de criterios de diversos patólogos (25).

Del análisis comparativo de nuestro material y el de otros autores, podemos comentar que las alteraciones anatomopatológicas más relevantes se observaron en encéfalo, hígado y riñón, coincidiendo con lo encontrado por Agüero y col. en 1977 (hígado: 66,46%, encéfalo: 57,48% y riñón 44,91%) (25). Estas lesiones de tipo toxémico son suficientes para explicar la muerte, aunque encontramos otras causas en muchos casos relacionadas con la toxemia misma, sus complicaciones y su tratamiento: coagulación intravascular diseminada en 17 casos (34%), sepsis en 8 (16%), bronconeumonía en 18 (36%), trombosis pulmonar en 5 (10%) y pancreatitis en 7 (14%). Además de estas alteraciones básicas, capaces por sí solas de explicar la muerte, se encontró una variadísima gama de lesiones conectadas en una u otra forma con HIE: alteraciones necróticas-hemorrágicas en pulmón, corazón, tubo digestivo, páncreas, bazo e hipófisis.

Las alteraciones encefálicas, las más frecuentes reportadas en nuestros protocolos de autopsia (84%), son más uniformemente descritas en la literatura: Sheehan y Lynch (26) hallan hemorragia (desde petequias hasta hemorragias macroscópicas) y

Cuadro 1

Distribución de los diferentes órganos afectados por la hipertensión inducida por el embarazo

Órgano	Número de casos	%
Encéfalo	42	84
Pulmones	39	78
Riñones	35	70
Hígado	35	70
Corazón	20	40
Tubo digestivo	8	16
Aparato genital	8	16
Páncreas	7	14
Bazo	7	14
Glándulas suprarrenales	5	10
Hipófisis	2	4

Cuadro 2A

Hallazgos anatomopatológicos en los diferentes órganos

Órgano	Hallazgos anatomopatológicos	Número de casos
Encéfalo	Edema	32
	Hemorragia	20
	- intraparenquimatosa	15
	- subaracnoidea	3
	- intraventricular	2
Pulmones	Edema	27
	Bronconeumonía	18
	Síndrome dificultad respiratoria del adulto	13
	Hemorragia	9
	Hidrotórax	5
	Trombosis	5
Hígado	Hemorragia intraparenquimatosa	20
	Hematoma subcapsular	18
	- roto	7
	Necrosis periportal	7
	Esteatosis	3
	Hígado graso agudo	1
Riñones	Necrosis tubular aguda	20
	Glomeruloendoteliosis	12
	Hemorragia	7
	Pielonefritis crónica	7
	Nefritis intersticial	3
	Necrosis cortical	1

Cuadro 2B  
Hallazgos anatomopatológicos en los diferentes órganos

Órgano	Hallazgos anatomopatológicos	Número de casos
Corazón	Hemorragia	20
	- Subendotelial	15
	- Pared ventrículo izquierdo	4
	- Subepicárdica	1
Tubo digestivo	Hemorragia	8
Aparato genital	Endometritis	5
	Hemorragia	3
Páncreas	Pancreatitis aguda	5
	Pancreatitis crónica	2
Bazo	Hemorragia	5
	Infarto	3
Hipófisis	Infarto	1
	Necrosis	1
Otros	Coagulación intravascular diseminada	17
	Sepsis	8
	Hemoperitoneo	7

Cuadro 3

Mortalidad por hipertensión inducida por el embarazo

Autores	%
Presente trabajo	16,74
López (16)	13,9
Gutiérrez y col. (21)	11,12
Agüero y Aure (19)	8,76
Moreno y Miquilena (20)	7,52
Uzcátegui y Toro (22)	7,20
Sibai y col. (24)	0,4

reblandecimiento en 60% de los casos que murieron dentro de las primeras 48 horas poseclampsia, cifra que baja a 20% en las que murieron posteriormente; Govan (citado por Agüero y col.), también sin dar cifras, habla de hemorragias diapedéticas o masivas, así como de reblandecimiento; Gómez y col. (27) en sus autopsias describen 6 lesiones cerebrales (5

hemorrágicas y 1 degenerativa anóxica); López Llera y col. (16) reportan alteraciones en 69,7% de sus 33 autopsias, con la hemorragia parenquimatosa como la más común (57,6%), la encefalopatía hipóxica aguda en segundo lugar (9,1%) y el reblandecimiento e infarto en tercero (3%); Agüero y col. (25) reportan 53,48% de alteraciones encefálicas, con la hemorragia como el hallazgo dominante y sólo en 2 casos, reblandecimiento. En nuestra revisión los hallazgos relevantes fueron el edema (64%) y la hemorragia (40%), la hemorragia intraparenquimatosa fue la más frecuente (30%). Una variedad de mecanismos han sido sugeridos para explicar estos cambios a nivel encefálico, el más importante es la falla del sistema de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral que conduciría a edema cerebral y hemorragia (28). En pacientes con preeclampsia severa o eclampsia donde los disturbios de la función cerebral fueron señalados como la causa principal de la muerte, se encontró que la prolongada duración de las convulsiones, los episodios de hipotensión/hipoxemia, el edema cerebral y los hematomas intracraniales fueron identificados como los agentes causantes de la disfunción cerebral. El fracaso de mantener una adecuada vía aérea y la hipotensión iatrogénicamente inducida fueron los dos factores más importantes que contribuyeron a la muerte de estas pacientes (29).

Las alteraciones pulmonares aparecen en el 78% de las fallecidas. Encontramos el edema como el hallazgo más frecuente (54%), bronconeumonía en 18 casos (36%), síndrome de dificultad respiratoria del adulto en 13 autopsias (26%) y la hemorragia en 9 casos (18%). Agüero y de Gavaller (30) creen que las lesiones pulmonares son raras en la toxemia y que el edema y la neumonía deben considerarse como una lesión típica de la toxemia, especialmente de la eclampsia. Estos autores encontraron alteraciones pulmonares en 17 casos (22,97%), edema en grado variable en 6 casos, edema con neumonía de tipo hipostática en 8, una bronconeumonía ascendente, un enfisema y una tuberculosis pulmonar.

Las alteraciones hepáticas, encontradas en un 70% de nuestros casos, son diversamente descritas e interpretadas: Sheehan y Lynch (26) observan dos tipos de lesiones. Las periportales originadas por hemorragias en las bases de las columnas hepáticas (42,31%) y la necrosis isquémica (57,69%), sin hallar lesiones isquémicas solas en ninguno de sus casos (69,3%). Govan (citado por Agüero y col.) habla de tres tipos de lesiones: degeneración hídrica con necrosis de tipo anóxico más o menos

extensa, pequeñas lesiones fibrinosas, adyacentes a los tractos portales y ocasionalmente, extensas lesiones necróticas y hemorrágicas. Cardoso de Almeida (citado por Agüero y col.) ha descrito una interesante asociación de lesiones eclámpticas con hematíes falciformes en las áreas de necrosis, en los vasos portales y en las venas centrolobulares. Agüero y col. (25) reportan 66,46% de alteraciones hepáticas, la más frecuente: necrosis hemorrágica periportal (85,59%), con extensión variable. Nuestras autopsias reportan un 40% de hemorragias intraparenquimatosas y un 14% de necrosis periportal, así como 3 casos de esteatosis y un hígado graso. Es de hacer notar que encontramos 18 hematomas subcapsulares (36%), de los cuales 7 estaban rotos. También hay que destacar las diferencias de la rotura de hematoma subcapsular hepático en las diversas series (16,25–27) (Cuadro 4).

Las alteraciones renales encontradas (70%) son diversas: la necrosis tubular aguda la más frecuente (57,14%), 12 casos de gloméruloendoteliosis (34,29%), pielonefritis crónica y hemorrágica en 7 casos, respectivamente (20%), un caso de nefritis intersticial y uno de necrosis cortical. Sheehan y Lynch (26) critican el término de glomerulonefritis membranosa aguda por considerar que es insuficiente para diferenciar los cambios de la toxemia de aquellos de síndrome nefrítico, e insisten en que los cambios típicos son un aumento en el número y volumen de las células endotelio-mesangiales, ausencia de engrosamiento de la membrana basal del glomérulo y depósito de una sustancia amorfa, homogénea y fibrinoide entre la superficie interna de la membrana basal y las células endotelio-mesangiales, a menudo con penetración entre estas células o posiblemente algunas veces dentro de sus citoplasmas. Estos autores observaron lesiones renales en 98,6% de sus 75 casos; Bell (citado por Agüero y col.) encontró lesiones renales en 51 de 52 eclampsias; Denning y Ferguson (también citado por Agüero y col.) describen lesiones tubulares y glomerulares en 23 de 24 casos estudiados y Agüero y col. (25) en 75 de 167 casos de autopsias. El hallazgo anatomopatológico más frecuente en la HIE es la endoteliosis glomerular renal. De igual forma, se han observado alteraciones en las células endoteliales de las arterias umbilicales de recién nacidos de paciente con HIE (31-33).

La etiología y la fisiopatología de la HIE no están del todo claras. Actualmente se considera la disfunción endotelial como clave para entender la HIE porque se ha observado en más del 70% de las

Cuadro 4

Rotura de hematoma subcapsular hepático en la hipertensión inducida por el embarazo

Autores	Nº autopsias	Nº hematomas rotos
Presente trabajo	50	7
Gómez y col. (27)	10	2
López Llera y col. (16)	33	3
Agüero y col. (25)	167	3
Scheehan y Lynch (26)	75	0

primigestas con HIE tipo preeclampsia severa, vasos con daño endotelial (33,34). El daño endotelial se caracteriza por la reducción de las síntesis de agentes vasodilatadores y anticoagulantes endógenos, así como por el incremento de la síntesis de agentes vasoconstrictores y procoagulantes (31,35). Todo esto se traduce en hallazgos clínicos y paraclínicos de la HIE tales como: aumento de la resistencia vascular, hipertensión, disminución de la perfusión tisular (en especial riñón y cerebro), activación de la cascada de la coagulación, pérdida de proteínas por el capilar glomerular y edema (31,34).

La disfunción multisistémica resultante de la HIE conduce a una amplia variedad de complicaciones que finalmente puede producir la muerte de la paciente. Resulta sorprendente el hecho de que algunos autores (24) mencionan que entre el 50% y el 75% de las muertes en pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo pueden ser evitadas y se producen por responsabilidad del equipo médico. Así, la detección precoz de esta patología y el manejo adecuado deben contribuir a reducir la tasa de mortalidad materna.

#### REFERENCIAS

1. Ulloa G, Di Rocco A, Figueira R, Hernández C, Uzcátegui O. Síndrome HELLP. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1991;5(3):183-186.
2. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982;142:159-167.
3. 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.
4. Sibai B, Taslimi M, Amor E, Mabie B, Ryan G. Maternal perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in

- severe preeclampsia- eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:501-509.
5. Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, trombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1985;66:657-660.
  6. 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.
  7. Thaigarajah S, Bourgois F, Habert G, Candle M. Thrombocytopenia in preeclampsia, associated abnormalities and management principles. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:1-7.
  8. Egley C, Gutlip J, Bowes W. Severe hipoglycemia associated with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:576-577.
  9. Gutiérrez O, González M, Valle M. Eclampsia en la Maternidad "Concepción Palacios". *Rev Obstet Ginecol Venez* 1988;48:183-185.
  10. Agüero O, Aure M. Riesgo perinatal en la eclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1974;34:359-363.
  11. Uzcátegui O, Toro J, Dautant N. Mortalidad perinatal en la hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1982;42:151-155.
  12. Goodlin R, Cotton D, Haesslem H. Severe-edema-proteinuria-hypertension gestosis. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:595-598.
  13. Sibai B. Preeclampsia. *Contemporary Ob/Gyn* 1997;42(7):15-26.
  14. Odum CU, Akinkugbe A. The causes of maternal deaths in eclampsia in Lagos, Nigeria. *West Afr J Med* 1991;10(1):371-376.
  15. López Llera M, Rubio Linares GR. Factors that influence maternal mortality in eclampsia. *Perspect Nephrol Hipertens* 1976;5:41-49.
  16. López Llera M, Rubio Linares G, Hernández J. Maternal mortality rates in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:149-155.
  17. Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC. Case-control study of risk factors for complicated eclampsia. *Obstet Gynecol* 1997;90(2):172-175.
  18. Boletines anuales de la Maternidad Concepción Palacios, Caracas.
  19. Agüero O, Aure M. Cesárea en eclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1979;39:201-207.
  20. Moreno L, Miquelena E. Morbilidad perinatal en eclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1974;34:369-372.
  21. Gutiérrez O, González M, Valle M, Lugo L, Lemus A. Mortalidad materna por eclampsia en un hospital de referencia: Maternidad Concepción Palacios. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1988;48:84-89.
  22. Uzcátegui O, Toro J. Morbimortalidad en eclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1992;52(3):149-152.
  23. López Llera M. Complicated eclampsia. Fifteen years experience. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:28-32.
  24. Sibai B, Mc Cublin JH, Anderson G, Lipshitz J, Diltos P. Eclampsia I Observation from 67 recent cases. *Obstet Gynecol* 1981;58:609-614.
  25. Agüero O, Aure M, Alezard L. Eclampsias fatales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1977; 37(4):447-458.
  26. Sheehan H, Lynch J. Pathology of toxemias of pregnancy. Edimburgo: Churchill, Livingstone Edit; 1973.
  27. Gómez F, Ramírez E, Maqueo M, Díaz J, Marcushamer B, Herrera F, et al. Estudio anatomoclínico de 30 muertes por eclampsia. *Gin Obstet México* 1974;35:93-104.
  28. Thomas SV. Neurological aspects of eclampsia. *J Neurol Sci* 1988;151(1):37-43.
  29. Richards AM, Moodley J, Bullock MR, Downing JW. Maternal deaths from neurological complications of hypertensive crises in pregnancy. *S Afr Med J* 1987;71(8):487-490.
  30. Agüero O, de Gavaller B. Toxemias fatales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1955;15:345-361.
  31. Robert J, Taylor R, Musci T, Rodgers G, Hubel C, McLaughlin M. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1200-1204.
  32. Garmendia J, Gutiérrez Y, Blanca I, Bianco N, De Sanctis. Nitric oxide in different types of hypertension during pregnancy. *Clin Sci* 1997;93:413-421.
  33. Morris N, Corrol S, Nicolaidis K, Steer J, Warren. Exhales nitric oxide concentration and amniotic fluid nitrite concentration during pregnancy. *Eur J Clin Invest* 1995;25:138-141.
  34. López-Jaramillo P, Narváez M, Calle A, Riviera J, Jácome P, Ruano C, et al. Cyclic guanosine 3,5 monophosphate concentrations in pre-eclampsia: Effects of hydralazine. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:33-38.
  35. Delacrétaz E, De Quay N, Waeber B, Vial Y, Shuz P, Burnier M, et al. Differential nitric oxide synthase activity in human platelets during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Sci* 1995;88:607-610.