

N

Niveles séricos de nitritos-nitratos en embarazadas con hipertensión gestacional y en pacientes con embarazos no complicados

Serum nitrite-nitrate in pregnant women with gestational hypertension and in patients with uncomplicated pregnancies

Beatriz A. Sosa-Canache*, Karen B. Colmenares Barreto** Amanda C. Duin Balza*, Rafael Hernández-Hernández*

*Consulta de Hipertensión y Factores de Riesgo Cardiovascular, Unidad de Farmacología Clínica, Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Barquisimeto, Venezuela; **Departamento de Ginecología-Obstetricia, Hospital Universitario "Antonio María Pineda", Barquisimeto, Venezuela.

Autor para correspondencia: Beatriz A. Sosa-Canache:

Consulta de Hipertensión y Factores de Riesgo Cardiovascular, Unidad de Farmacología Clínica, Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Barquisimeto, Venezuela, Teléfono: +58-251-259 1838, correo electrónico: beatrizsosa@ucla.edu.ve.

Este trabajo fue subvencionado por el Centro Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico, CDCHT, de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", por fondos provenientes del proyecto 021-ME-2008. Barquisimeto, Venezuela.

Recibido:28/09/2011

Aceptado: 20/12/2011

Resumen

Los estados hipertensivos del embarazo son uno de los problemas obstétricos importantes y no resueltos y constituyen una de las primaras causas de mortalidad y morbilidad durante el embarazo en el mundo.

La hipertensión gestacional (HG) es la causa más frecuente de hipertensión durante el embarazo. La producción de Oxido Nítrico (ON) por la unidad fetoplacentaria juega un papel importante en la resistencia vascular placentaria, este mecanismo puede estar alterado en complicaciones tales como los trastornos hipertensivos del embarazo. Este trabajo tuvo como objetivo: Determinar los niveles séricos de nitritos y nitratos en embarazadas con HG y en pacientes con embarazos no complicados (ENC), que acuden a la consulta prenatal del Servicio de Gineco-Obstetricia IV del HCUAMP, septiembre a noviembre 2009. Se hizo un muestreo de tipo no probabilístico intencional, en el cual se tomaron 41 pacientes, con embarazo mayor de 20 semanas. Esta muestra se dividió en dos grupos, el primer

grupo de 20 pacientes con ENC pacientes y otro grupo de 21 pacientes con diagnóstico de HG. Se diseñó un estudio de tipo descriptivo transversal, se determinaron de manera indirecta los niveles de oxido nítrico a través de los niveles de nitritos y nitratos en suero; lo cual nos orientaría sobre el estado de la función endotelial. Se evidenció que las pacientes con HG, quienes manejaban en promedio cifras de presión arterial (PA) de 141,90/92,38 mmHg presentaron niveles de ON disminuidos 61,60 uM/L en comparación con las pacientes con ENC, quienes presentaron en promedio cifras de PA de 108,50/68,50 mmHg y reportaron niveles de ON de 95,23 uM/L; siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Estos resultados coinciden con los estudios realizados a nivel mundial donde se evidencia que la disfunción endotelial es uno de los principales factores fisiopatológicos implicados en el desarrollo algún trastorno hipertensivo del embarazo.

Palabras Clave: Hipertensión Gestacional, Oxido Nítrico, Función Endotelial.

Abstract

Hypertension during pregnancy is one of the obstetric non-solved important troubles and it is one of the upper causes of mortality and morbidity during pregnancy worldwide.

Nitric oxide (NO) production by the fetoplacental unit plays an important role in placental vascular resistance; this mechanism can be altered in complications such as hypertensive disorders of pregnancy. The aim of this study

was to determine serum levels of nitric oxide in pregnant women with HG compared to uncomplicated pregnancy attending antenatal obstetrics and gynecology clinic at the Antonio Maria Pineda University Hospital, September to November 2009. Forty one patients with 20 and more gestation time weeks were included, following a non-intentional probabilistic sampling type. Sample was divided into two groups: one with 21 patients with GH and another with 20 patients with UCP as comparison control.

Levels of nitric oxide via nitrite and nitrate levels in serum were determined as expression of endothelial function.

Patients with GH have and average BP levels of 141.90/92.38 mmHg and NO serum levels of 61.60 uM/L compared to UCP patients with 108.50/68.50 mmHg and 95.23 uM/L respectively ($p < 0.001$). These results follow previous worldwide reports indicating endothelial dysfunction as a mayor component in developing hypertension induced by pregnancy.

Keywords: Gestational Hypertension, Nitric Oxide, Endothelial Function.

Introducción

Los trastornos hipertensivos constituyen las complicaciones médicas más frecuentes durante el embarazo, con una incidencia documentada entre un 5% y un 10%¹. Esta incidencia varía entre los diferentes hospitales, regiones y países. Además, estos trastornos son la principal causa de morbimortalidad materna y perinatal en todo el mundo. La hipertensión gestacional es la causa más frecuente de hipertensión durante el embarazo, la incidencia oscila entre el 6% y el 18% en mujeres nulíparas y entre el 6% al 8% en multíparas². Algunas mujeres con hipertensión gestacional pueden tener hipertensión crónica no diagnosticada, mientras que otras progresarán más adelante hasta desarrollar el síndrome clínico de preeclampsia³. En general, la tasa de progresión hacia la preeclampsia dependerá de la edad gestacional en el momento del diagnóstico, con mayores tasas de progresión si la aparición de la hipertensión es antes de las 35 semanas de gestación.

Los trastornos hipertensivos del embarazo comprenden un espectro de trastornos que se clasifican generalmente en cuatro categorías: (1) hipertensión gestacional: aumento de la presión arterial durante la segunda mitad del embarazo; (2) preeclampsia: generalmente hipertensión con proteinuria (proteína en la orina) durante la segunda mitad del embarazo; (3) hipertensión crónica: aumento de la presión arterial antes del embarazo o antes de las 20 semanas de gestación; y (4) preeclampsia sobrepuesta a la hipertensión crónica⁴.

La función endotelial normal depende de la secreción balanceada de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras por parte de las células endoteliales. La denominada disfunción endotelial, que es la pérdida de ese balance con un predominio en la producción y secreción de sustancias vasoconstrictoras, constituye el eje de la fisiopatología de la enfermedad hipertensiva. Entre las sustancias vasodilatadoras producidas por el endotelio destaca el óxido nítrico (ON). Existen evidencias experimentales que señalan que la disminución en la producción del ON, un aumento en su degradación o una disminución en la sensibilidad al

mismo por parte de los tejidos están relacionadas con un alteración en la vía arginina-óxido nítrico y esto conduce a disfunción endotelial que se refleja, por ejemplo, como un trastorno hipertensivo^{5,6}.

Por lo tanto, debido a la frecuencia de esta patología en las pacientes embarazadas y que se ha descrito al daño endotelial severo como la clave para que se desencadene la misma, surge el interés por estudiar el endotelio en las pacientes embarazadas y las sustancias que este produce entre las que destacan el ON, también llamado factor relajante derivado del endotelio⁷.

El adecuado flujo útero-placentario y feto-placentario es esencial para el crecimiento intrauterino normal. La producción de ON por la unidad fetoplacentaria juega un papel importante en la resistencia vascular placentaria, este mecanismo puede estar alterado en complicaciones del embarazo tales como retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y preeclampsia (PE). El ON es producido a partir de la L-arginina, por la participación de las enzimas sintasas constitutiva e inducible. La síntesis de ON ha demostrado ser dependiente de la presencia de L-arginina extracelular, que se transporta a través de la membrana plasmática mediante la participación de sistemas de transportadores⁷.

Entre los factores de riesgo que predisponen a la presencia de los trastornos hipertensivos del embarazo se incluyen nuliparidad, edad materna mayor de 35 años, obesidad, enfermedades maternas (hipertensión arterial crónica, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus, síndrome antifosfolípidos y otras), embarazo múltiple, enfermedad de trofoblasto, raza negra y niveles elevados de homocisteína en sangre. La placenta juega un papel importante en la génesis de los trastornos hipertensivos del embarazo, ya que el parto corrige rápidamente las manifestaciones clínicas. Se ha sugerido que la isquemia uterina es un factor primario⁸.

En un embarazo normal se produce entre la semana 10 y 16 una primera etapa de migración trofoblástica, donde las paredes musculares y el endotelio de la parte decidual de las arterias espiraladas son reemplazadas por trofoblasto. Entre la semana 16 y 22, ocurre una segunda etapa de migración en la cual el trofoblasto invade la capa muscular de las arterias espiraladas; de esta manera los vasos se transforman en conductos dilatados, rígidos, de paredes delgadas que facilitan el paso de sangre hacia la placenta. En las mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo, esta segunda etapa de migración trofoblástica no se lleva a cabo y por razones desconocidas las células trofoblásticas no pasan más allá de la decidua, quedándose en un espacio de transición entre ésta y el miometrio⁹.

En síntesis, se ha aceptado que en los trastornos hipertensivos del embarazo ocurre una placentación anormal. Las arterias espiraladas conservan la capa muscular con su inervación adrenérgica lo que trae como consecuencia una disminución en la perfusión uteroplacentaria. Esta isquemia placentaria llevaría a un estrés oxidativo, con el concurso de neutrófilos maternos activados y lípidos sus-

ceptibles de oxidación, siendo el estrés oxidativo uno de los causantes finales del daño endotelial ⁹.

La disfunción endotelial o una inadecuada activación del endotelio sería la clave para que se desencadenen los siguientes fenómenos ¹⁰: aumento de la permeabilidad, incremento de la agregación plaquetaria, inadecuada activación del sistema renina-angiotensina, aumento de la sensibilidad vascular a la angiotensina II y norepinefrina, con la consecuente vasoconstricción e hipertensión arterial, disminución de la producción endotelial de óxido nítrico (ON), disminución de la producción por la placenta de prostaciclina, el imbalance entre prostaciclina y tromboxano y, cambios hematológicos. Es importante revisar la vía L-arginina - Óxido Nítrico dado que este último interviene en el mantenimiento de un tono vasodilatador normal ¹¹. Este desequilibrio causará una alteración en la reactividad cardiovascular la cual producirá hipertensión arterial. En la presente investigación nos planteamos determinar los niveles de nitritos y nitratos séricos (como una medida indirecta de la producción de ON) y, correlacionar las cifras de presión arterial con los mismos en pacientes con hipertensión gestacional y en pacientes con embarazos no complicados.

Pacientes y métodos

Esta investigación consistió en un estudio descriptivo transversal, la muestra estuvo representada por 41 pacientes con un embarazo mayor de 20 semanas agrupadas en 20 pacientes con embarazo no complicado y 21 pacientes con hipertensión gestacional ⁴, todas provenientes de la consulta prenatal del Servicio de Ginecología IV del Hospital Central Universitario "Dr. Antonio María Pineda" Barquisimeto-Lara-Venezuela. Se consideró que tenían hipertensión gestacional las pacientes que presentaron presión arterial igual o mayor de 140/90 mmHg sin proteinuria. Los criterios de inclusión fueron edad gestacional entre 20 a 38 semanas de gestación y que firmaron el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: presión arterial sistólica mayor o igual de 160 mmHg, presión arterial diastólica mayor o igual de 110 mmHg, colesterol total mayor de 240 mg/dl, triglicéridos por encima de 200 mg/dl, creatinina mayor de 0,8 mg/dl, ácido úrico por encima de 4,5 mg/dl, niveles de transaminasas, LDH, bilirrubina total y fraccionada por encima de su límite superior normal. Además, se excluyeron las pacientes con embarazo múltiple, hipertensión crónica, trastornos mentales, historia de abuso de drogas, con algún proceso infeccioso y finalmente, pacientes que estuvieran recibiendo fármacos que pudieran ocasionar aumento de nitratos o nitritos como los betabloqueantes e inhibidores de la fosfodiesterasa.

Luego de la aprobación del protocolo por el Comité de Ética del Hospital Central Universitario "Dr. Antonio María Pineda", Barquisimeto-Lara-Venezuela y previa firma del consentimiento escrito se formaron dos grupos; uno estuvo conformado por las pacientes con embarazos no complicados, consideradas aptas para el ensayo y, el segundo grupo estuvo constituido por pacientes con hipertensión gestacional, quienes cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. A las pacientes con hipertensión gestacional se les permitió tomar el tratamiento antihipertensivo habitual, además a ambos grupos se les permitió la ingesta de complementos vitamínicos.

En la primera consulta se les hizo la historia clínica, un examen clínico completo y se les dio cita para la realización de los exámenes complementarios para evidenciar si cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Una vez comprobado esto último se procedió a la determinación de los niveles de nitritos y nitratos en suero. Se les practicaron los siguientes exámenes complementarios: hemoglobina, hematocrito, cuenta y fórmula blanca y plaquetas, uroanálisis, creatinina, ácido úrico, transaminasas, lactato deshidrogenada, bilirrubina total y fraccionada, glicemia, perfil lipídico (colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos) y un ecosonograma obstétrico.

Para la determinación del óxido nítrico (ON) se usó un kit colorimétrico no enzimático de ON (Oxford Biomedical Research, Oxford MI 48371, USA). Se tomaron muestras de suero. Para evitar la interferencia de nitratos y nitritos exógenos se les indicó a los pacientes no consumir alimentos que contengan nitratos o nitritos durante las 72 horas previas a la recolección de las muestras. Los niveles séricos de nitratos-nitritos se expresaron en micromoles por litros ($\mu\text{mol/L}$) y su valor total se denomina índice de ON, (se expresa como NOx), que es la suma de nitratos más nitritos. La significancia estadística fue determinada usando la prueba "t" de Student para datos no pareados. Se consideraron significativos los valores de p menores de 0,05 ($p < 0,05$), para dos colas. Además, se presentan las correlaciones entre el NOx y las presiones arteriales sistólica, diastólica y media, respectivamente, correlación Pearson.

Resultados

Se evaluaron en total 41 pacientes, distribuidas en dos grupos: el primero conformado por veinte (20) pacientes con embarazos no complicados y otro por veintiuno (21) pacientes con Hipertensión Gestacional (HG); cuyas edades estaban comprendidas entre $23,60 \pm 1,30$ años para el primer grupo y $26,62 \pm 1,50$ años para el grupo con HG; con una edad gestacional promedio de 31,85 semanas para el grupo de pacientes con embarazos no complicados y 31,52 semanas para las pacientes con HG (Tabla 1). No hubo diferen-

cias significativas en cuanto a estos parámetros. También se presentan los promedios de los niveles de presión arterial sistólica y diastólica, que lógicamente eran significativamente diferentes entre los dos grupos.

Se les realizaron exámenes de laboratorio de rutina tanto para evaluar el estado general de las pacientes (hemoglobina, hematocrito, cuenta y fórmula blanca, recuento plaquetario, bilirrubina total y fraccionada, glicemia, perfil lipídico, úrea y ácido úrico), para clasificar las pacientes con o sin HG (examen de orina para evaluar la presencia o no de proteínas), y por último, para comprobar si cumplían con los criterios de inclusión y exclusión (creatinina, transaminasas, ecosonograma obstétrico) de la investigación. No hubo diferencia significativa en los resultados de los exámenes de laboratorio de rutina entre ambos grupos.

Se encontró que los niveles de ON en el suero de las pacientes con hipertensión gestacional eran de $61,60 \pm 6,24 \mu\text{M/L}$, y en las pacientes con embarazos no complicados es de $95,23 \pm 6,14 \mu\text{M/L}$ (Figura 1). En las pacientes con HG existe una disminución significativa ($p < 0,001$) de los niveles séricos de ON en comparación con las pacientes embarazadas normotensas.

Finalmente, en las figuras 2, 3 y 4 se presenta la correlación entre la presión arterial sistólica, diastólica y media y los niveles séricos de ON, respectivamente, en los tres casos observamos que hubo correlación, siendo más significativa para la presión arterial diastólica, con un coeficiente de Pearson de 0,24 y una $p < 0,001$, es decir a mayor presión menores niveles de nitratos y nitritos.

Figura 1. Niveles séricos de óxido nítrico (NOx) en pacientes con Embarazos no Complicados y en pacientes con Hipertensión Gestacional.

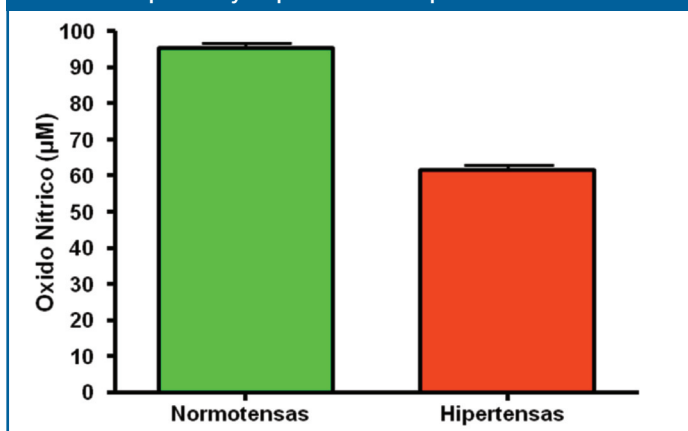


Figura 2. Correlación entre Niveles Séricos de Oxido Nítrico (NOx) y Presión Arterial Sistólica en pacientes con Embarazos no Complicados y en pacientes con Hipertensión Gestacional.

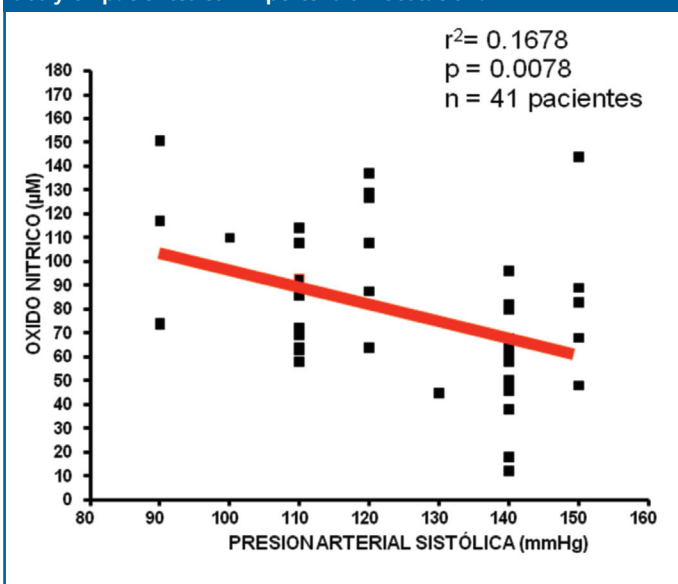


Figura 3. Correlación entre Niveles Séricos de Oxido Nítrico (NOx) y Presión Arterial Diastólica en pacientes con Embarazos no Complicados y en pacientes con Hipertensión Gestacional.

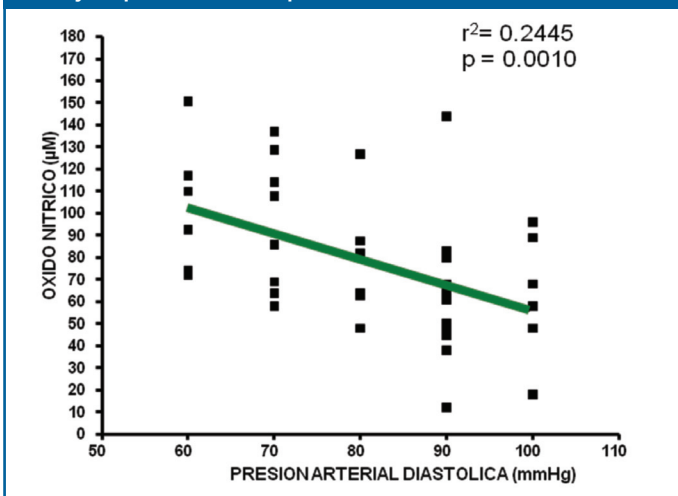
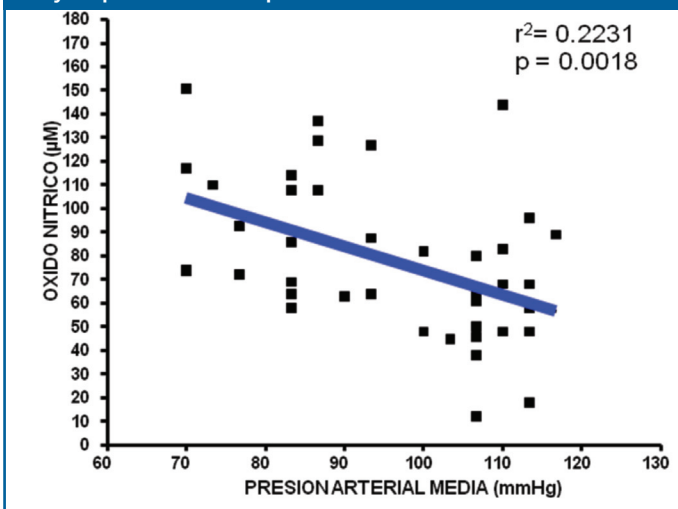


Figura 4. Correlación entre Niveles Séricos de Oxido Nítrico (NOx) y Presión Arterial Media en pacientes con Embarazos no Complicados y en pacientes con Hipertensión Gestacional.



Los trastornos hipertensivos constituyen la complicación médica más frecuente del embarazo, estos se clasifican en cuatro categorías; siendo la Hipertensión Gestacional (HG) una de ellas y la causa más frecuente de hipertensión durante el embarazo².

Se ha demostrado que la denominada disfunción endotelial constituye el eje de la fisiopatología de la enfermedad hipertensiva. La función endotelial normal depende de la secreción balanceada de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras por parte de las células endoteliales. Entre las sustancias vasodilatadoras producidas por el endotelio destaca el óxido nítrico (ON). Por lo tanto, la medición del ON nos permite evaluar el estado funcional del endotelio¹².

En tal sentido, la medición de ON es uno de los parámetros que se emplea para evaluar el estado funcional del endotelio. El ON tiene una vida media muy breve lo que hace difícil su medición en fluidos corporales, es por esta razón es por lo que se miden sus metabolitos los nitritos (NO₂-) y nitratos (NO₃-), que son producto de la oxidación del ON y son relativamente estables en sangre, es decir tienen una vida media más prolongada¹². El ON es sintetizado por la acción catalítica de una familia de sintasas del ON (SON). Al momento han sido identificadas, caracterizadas y clonadas tres isoformas de la enzima, denominadas de acuerdo al tejido en el que primeramente se identificaron, como la SON neuronal (SONn) y la SON endotelial (SONe) ambas constitutivas y la tercera que es inducible (SONi) y que fue inicialmente identificada en macrófagos. Pese a que su función es la misma, oxidar a la L-arginina para sintetizar ON y L-citrulina en cantidades equimolares^{13,14}.

En el presente trabajo, los grupos de estudio estaban constituidos por embarazadas sin complicaciones y por pacientes con hipertensión gestacional sin otras alteraciones. En vista de que los niveles plasmáticos de ON pueden estar modificados por la administración exógena de ON, por ejemplo, a través de fuentes farmacológicas (algunos fármacos liberan ON) o por la dieta lo cual podría aumentar erróneamente el índice de ON (NOx). Por lo tanto, en este estudio para reducir la probabilidad de que las determinaciones fueran afectadas por lo antes mencionado, se tomaron medidas tales como no incluir pacientes que estuviesen tomando fármacos que pudieran afectar la cantidad de nitritos-nitratos (betabloqueantes, inhibidores de la fosfodiesterasa, AINES). En ese mismo orden de ideas, a las pacientes se les indicó una dieta libre de nitritos-nitratos, durante las 72 horas previas a la toma de las muestras, y finalmente dentro de los exámenes de rutina practicados se les realizó una hematología completa y un uroanálisis para descartar cualquier patología bacteriana.

A nivel mundial hay pocos trabajos, publicados, donde se evalúe la función endotelial en pacientes con HG y en comparación con pacientes con embarazos no complica-

dos; en tal sentido, Wang, et al¹⁵ realizaron una investigación en la que concluyeron que el incremento de la permeabilidad endotelial observada en los trastornos hipertensivos del embarazo puede estar asociada con una disminución de la expresión y la actividad de la sintasa del óxido nítrico (SON).

Autores como Beilin, et al¹⁶ destacan la persistencia de disfunción endotelial en mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo, con parto pretérmino y después de la normalización de otros factores de riesgo, sugiriendo la existencia de nuevos factores que contribuyen a dicha disfunción; la hipótesis que mayor fuerza ha tomado en la actualidad, es la que postula que los trastornos hipertensivos del embarazo son causados por estrés oxidativo. En otro estudio, realizado Mutlu-Turkoglu, et al¹⁷ encontraron niveles de nitritos y nitratos disminuidos en las mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo.

En el 2001, Germain, et al¹⁸, con la hipótesis de que la disfunción endotelial primaria representa un factor de riesgo manejable para patologías asociadas a defectos de placentación, como el aborto recurrente y la preeclampsia, estudió 13 mujeres con abortos recurrentes, 16 mujeres con antecedentes de preeclampsia severa precoz, y las compararon con 12 mujeres que cursaron con embarazos normales. El 39% de las mujeres con abortos recurrentes y el 44% de las mujeres con preeclampsia previa presentaron disfunción endotelial severa, comparado con el 0% en las mujeres controles (embarazos normales).

En nuestro estudio se evidenció que las pacientes con HG, quienes manejaban en promedio cifras de presión arterial (PA) de 141,90/92,38 mmHg, presentaron niveles de ON disminuidos 61,60 uM/L en comparación con las pacientes con embarazos no complicados quienes presentaron en promedio cifras de PA de 108,50/68,50 mmHg y reportaron niveles de ON de 95,23 uM/L; siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$, para los niveles de ON) y coincide con los estudios realizados previamente donde se evidencia que la disfunción endotelial es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar algún trastorno hipertensivo del embarazo. Es decir, las pacientes con hipertensión gestacional presentaron disfunción endotelial, evidenciado por una disminución de la producción y/o acción del óxido nítrico en comparación con las pacientes con embarazos no complicados.

Igualmente se observó una baja correlación, aunque estadísticamente significativa, entre los niveles de óxido nítrico y las cifras de presión arterial en las pacientes con hipertensión gestacional y con embarazos no complicados, dicha correlación es inversamente proporcional, es decir a mayor presión arterial menores niveles de óxido nítrico, por lo tanto, podría traducirse en una disfunción endotelial mayor.

En base a los resultados obtenidos se podrían plantear estudios donde se evalúe el uso de L-arginina, por tratarse del sustrato para la formación del óxido nítrico, en pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo, en

la literatura revisada se cita su uso en embarazadas y por tratarse de un aminoácido esencial no tiene efectos nocivos sobre el feto ni en la embarazada y podría mejorar la función endotelial y por lo tanto, podría contribuir a mejorar el progreso y el pronóstico del embarazo en pacientes con trastornos hipertensivos.

Referencias

- Samadi Ar, Mayberry Rm, Zaidi AA, y cols. Maternal hypertension and associated pregnancy complications among African-American and other women in the United States. *Obstet Gynecol*; 1996; 87:557
- Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, y cols. Pregnancy outcomes in healthy nulíparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol*; 2000; 95: 24.
- Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol*; 1998; 105:1177.
- Gifford RW Jr, August PA, Cunningham G, y cols. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 2000; 183:S1-S22.
- Maxwell, Andrew J. Mechanisms of Dysfunction of the Nitric Oxide Pathway in Vascular Diseases. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*. 2002; Vol. 2, Nº 2, 101-124.
- Armas-Padilla M., Armas-Hernandez M., Sosa-Canacha B., Cammarata R., Pacheco B., Guerrero J., Carvajal A., Hernandez-Hernandez R., Zafar I. y Velasco M. Nitric Oxide and Malondialdehyde in Human Hypertension. *Am J Therapeutic*. 2007; 14, 172-176.
- Boger RH, Bode-Boger SM, Mugge A, y cols. Supplementation of hypercholesterolaemic rabbits with L-arginine reduces the vascular release of superoxide anions and restores NO production. *Atherosclerosis*; 1995; 117: 273-284
- Carty DM., Delles C. and Dominiczak. Preeclampsia and Future Maternal Health. *J Hypertension*. 2010; 28:1349-1355.
- Cifuentes, R. Hipertensión Arterial en el Embarazo. *Obstetricia de Alto Riesgo*. 2006. Cap.32 pag. 447.
- Coomarasamy, A, Brauholtz, D, y cols, Individualising use of aspirin to prevent pre-eclampsia: a framework for clinical decision making. *BJGO*; 2003; 110: p 882-888.
- Lopez-Jaramillo, P. Endocrinología y Endotelio. Director Científico, Instituto Colombiano de Investigaciones Biomédicas. 1999.
- Baylis C, Vallance P. Measurement of nitrite and nitrate levels in plasma and urine – what dose this measure tell us about the activity of the endogenous nitric oxide system? *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1998; 7: 59-62.
- Ignarro LJ. Nitric Oxide: a unique endogenous signaling molecule in vascular biology. *Biosci Rep*. 1999; 19: 51-71
- Francis SH., Busch JL and Corbin JD. cGMP-Dependent Protein Kinases and cGMP Phosphodiesterases in Nitric Oxide and cGMP Action. *Pharmacological Reviews*. 2010; 62:525-563.
- Wang, Y. Gu, Y. Zhang, Y. Lewis, D. 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, 817-24.
- Beilin Y, Zahn J, Comeford M. Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69.000 and 98.000. *Anaesth Analg*; 1997; 85: 385-388.
- Mutlu-Turkoglu U, Aykac-Toker G, Ibrahimoglu L, y cols., Plasma nitric oxide metabolites and lipid peroxide levels in preeclamptic pregnant women before and after delivery. *Gynecol Obstet Invest*; 1999; 48:247-250
- Germain A. y cols. ¿Puede prevenirse la preeclampsia a través del reconocimiento de la disfunción endotelial primaria y de su manejo con L-Arginina? ¿Cómo ayuda el ultrasonido Doppler? *Rev Chil Ultrasonog*; 2001; 3:72-79



ESTUDIA en España desde Venezuela

Enviar formulario a: css212518@gmail.com / (0212) 881.19.07

Selecciona la Maestría que te gustaría estudiar

Diabetes en atención primaria
Coordinador Académico: Dr. Oswaldo Obregón



Educación terapéutica en diabetes
Coordinador Académico: Dr. Freddy Contreras



Endocrinología ginecológica
Coordinador Académico: Dr. Oswaldo Obregón



Síndrome cardiometabólico
Coordinador Académico: Dr. Luis López Gómez



Hipertensión arterial
Coordinador Académico: Dr. Julio Acosta Martínez



Nombres: _____

C.I:

Apellidos: _____

Sexo:

F

M

Edad:

E-mail: _____

Teléfonos: _____