

un notable subregistro porque precisamente los no escolarizados pueden estar fuera de la escuela por problemas de aprendizaje que los hicieron excluir de los centros escolares.

En los estudios de comunidad puede haber más limitaciones para establecer prevalencia e incidencia. Se debe fijar el tamaño de la muestra y sobre todo los marcos muestrales que se deben establecer, deben ser más difíciles de aclarar.

Otro aspecto importante de los problemas de aprendizaje es que a veces se descubre el síntoma pero no el «evento»; la dislexia por ejemplo, es la manifestación de una problema subyacente o en sí es el problema. Esto puede ofrecer diferentes enfoques que limitan el estudio epidemiológico en términos de la comparabilidad que puedan tener.

### SUMMARY

The epidemiological method not only studies the occurrence of diseases but also can study other health phenomena in a given population. In the literature there are

not too many epidemiological studies regarding learning disorders. This may be seen as a lack of interest of epidemiologists in studying these problems that do not cause mortality or disability, or of the professionals of this area who have not studied their problems by the epidemiological method. Possible explanations are discussed. It is already time to design epidemiological studies for the study of learning disorders, so that knowledge will increase and interventions on identified risk factors can be implemented and evaluated as well.

### REFERENCIAS

1. MacMahon, B & Pugh, TF. *Principios y métodos de epidemiología*. La Prensa Médica Mexicana, México, 1975.
2. Miettinen, OS. *Theoretical epidemiology*. John Wiley & Sons, New York, 1985.
3. Pedroza, A. Cefalea. *En Educación Continua en Salud. Temas Escogidos*. Colombia Médica y CONTINUAR, Cali, 1989.
4. Kleinbaum, DG, Kupper, LL &

- Morgenstern, H. *Epidemiologic research. Principles and quantitative methods*. Lifetime Learning Publications, London, 1982.
5. Gavito, MJ & Gensini, HE. Análisis sobre patología del lenguaje. *Acta Med Valle*, 1978, 9: 20-26.
6. James, W. The sex ratios of dislexic children and their sibs. *Dev Med Child Neurol*, 1992, 34: 530-533.
7. Villaquirán, J, Llanos, G & Carmona, JN. Prevalencia de limitaciones físicas en la población de Cali. *Colombia Med*, 1985, 16: 9-14.
8. Robertson, CMT, Etches, PC & Kyle, JM. Eight-year school performance and growth of preterm, small for gestational age infants: a comparative study with subjects matched for birth weight or for gestational age. *J Pediatr*, 1990, 116: 19-25.
9. Rosner, J. *Helping children overcome learning difficulties*. 2nd ed, Walker & Co, New York, 1979.
10. Leviton, A & Cowan, LD. Methodological issues in the epidemiology of seizure disorders in children. *Epidemiol Rev*, 1991, 3: 67-89.

### Sección: Revisión de temas

## Epidemiología de la preeclampsia

Julián A. Herrera M., M.D.\*

### RESUMEN

La preeclampsia es la mayor causa de mortalidad materna, de parto prematuro, de retardo en el crecimiento intrauterino y de mortalidad perinatal. La causa exacta que la produce es desconocida; sin embargo, se sabe de varios factores asociados con la epidemiología, la inmunogenética y la bioquímica de la enfermedad. El reconocimiento preciso de estos factores de riesgo en el control prenatal, permitirá identificar de una manera más sensible a las embarazadas con mayor riesgo de desarrollar la preeclampsia, lo cual es importante para obtener un mayor impacto preventivo en el cuidado ambulatorio prenatal. En el presente artículo se revisan los diversos factores que se asocian con la epidemiología de la preeclampsia y también los diferentes métodos preventivos que se informan en la literatura médica.

La preeclampsia es la complicación más seria y común del embarazo, y origina gran parte de la mortalidad materna y perinatal.

Esta enfermedad es más frecuente en grupos de nivel socioeconómico bajo pero, con cuidado médico estricto, la incidencia por rareza llega a 2.5% mientras que donde no hay este cuidado<sup>1</sup>, la cifra oscila entre 8% y 19%, lo que indica que el control prenatal

no sólo es importante en identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad, sino como medida para disminuir su presentación.

Aunque en Colombia se ha aumentado de manera significativa la cobertura del

\* Profesor Titular, Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

control prenatal por parte de los sectores oficiales (de 37.9% en 1970 a 77.1% en 1984), desde 1975 la mortalidad materna continúa justificada en más de 55% por la preeclampsia y con poca reducción en las cifras<sup>2</sup>. En el área rural el problema es mucho mayor, con tasas hasta 10 veces más altas que en el área urbana<sup>3</sup>.

Algunos países de la región con características socioeconómicas parecidas, (p.e., México), tienen tasas de mortalidad materna de 12%, semejantes a la de Colombia, mortalidad 2 veces superior a la encontrada en Argentina y 10 veces superior a la de Estados Unidos de Norteamérica<sup>4</sup>.

Si se considera la mortalidad materna como un problema de salud pública en Colombia, los aspectos preventivos en el control prenatal cobran importancia para identificar los factores que se asocian con la complicación del embarazo más seria y común. El presente artículo revisará los aspectos epidemiológicos, inmunogenéticos, bioquímicos, neuroendocrinos y psicosociales que rigen la hipertensión arterial inducida por el embarazo y la preeclampsia.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE) y la preeclampsia son exclusivas de la especie humana. Aparecen con mayor frecuencia en primigrávidas, embarazadas diabéticas, embarazo múltiple, embarazo molar, eritroblastosis fetal y polihidramnios.

Estas asociaciones epidemiológicas se relacionan con un exceso en los antígenos fetales de histocompatibilidad, frente a respuestas inadecuadas del sistema inmune materno, lo cual está soportado por el hecho que la toxemia aumenta su frecuencia cuando a la mujer la embaraza un compañero sexual distinto al del primer embarazo y además su frecuencia disminuye después del aborto, después de la transfusión sanguínea o cuando el embarazo ocurre en parejas consanguíneas<sup>5,6</sup>.

La falta de exposición al fluido seminal por métodos anticonceptivos que impidan el contacto de éste con la madre, ha mostrado un aumento en el riesgo hacia el desarrollo de preeclampsia en embarazos posteriores<sup>7</sup>. Esto sugiere que el sistema inmune materno necesita reconocer los antígenos de histocompatibilidad paternos, antes del estado gestante.

## ASPECTOS INMUNOGENÉTICOS

La HIE y la preeclampsia se han visto con mayor frecuencia en hijas de madres que tuvieron toxemia en sus embarazos, y muestran un mayor riesgo relativo cuando existe el antecedente de toxemia en las hermanas o la madre de la gestante. A pesar de estas asociaciones epidemiológicas, Scott et al.<sup>8</sup> han demostrado que la toxemia no es una condición genéticamente transmitida ni asociada con antígenos de histocompatibilidad HLA. Además, Hoff et al.<sup>9</sup> demostraron que la respuesta inmune humoral materna (inmunoglobulina G, anti-HLA-DR) puede influir el desarrollo de la hipertensión arterial inducida por el embarazo, sin que el mecanismo específico de esta asociación se haya establecido.

Los antígenos placentarios tienen el haplotipo paterno para los antígenos de histocompatibilidad, siendo el trofoblasto antigénico, pues se han observado anticuerpos anti-HLA en 40% de las múltiples y en 20% de las primigrávidas<sup>10,11</sup>, sin ninguna correlación entre anticuerpos linfocitotóxicos y complicaciones obstétricas<sup>8</sup>. Incluso, se ha visto que el uso de la medición de anticuerpos leucocitotóxicos no es útil para identificar las mujeres que desarrollarán la enfermedad<sup>12</sup>.

Las pacientes que desarrollan preeclampsia no tienen un grupo sanguíneo predominante o un haplotipo HLA específico, y no hay diferencias en la respuesta al cultivo mixto de linfocitos contra antígenos paternos<sup>8,11</sup>. En el embarazo normal el reconocimiento materno de antígenos fetales extraños genera una respuesta inmunológica prospectiva, que es deficiente en las muje-

res que hacen preeclampsia, debido al exceso de antígenos de histocompatibilidad paternos, como se ha evidenciado por el bajo título de anticuerpos HLA, IgG, IgM, linfocitos T, células asesinas (= "killer") y la relación entre linfocitos T ayudadores y supresores<sup>6</sup>.

El hecho que la HIE y la preeclampsia se desencadenan después de inyectar animales de experimentación con antígenos o anticuerpos placentarios<sup>13,14</sup>, aumentó el soporte de que la preeclampsia era un desorden inmunológico. Sin embargo, las lesiones glomerulares en las biopsias renales de los animales de laboratorio, no correspondieron a la glomeruloendoteliosis de la toxemia. Además, los estudios de inmunofluorescencia han demostrado que los depósitos de IgG, e IgM en los glomérulos, son consecuencia de la vasoconstricción y no un fenómeno mediado inmunológicamente<sup>5</sup>.

## ASPECTOS BIOQUÍMICOS

Durante el embarazo normal la producción de prostaciclina (Pg I<sub>2</sub>) y tromboxano A<sub>2</sub> (TBX A<sub>2</sub>) aumenta en los tejidos maternos y fetoplacentarios, pues los vasos sanguíneos uterinos son un sitio importante de liberación de prostaciclina<sup>15</sup>. La Pg I<sub>2</sub> ha demostrado ser un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y también un potente vasodilatador, que regula de esta manera el flujo sanguíneo materno-fetal<sup>16</sup>.

Durante los estados patológicos de preeclampsia e insuficiencia placentaria crónica se ha demostrado<sup>17</sup> un exceso de producción placentaria de TBX A<sub>2</sub> con un déficit relativo en la producción<sup>15,18,19</sup> de Pg I<sub>2</sub>. Este desequilibrio facilitaría fallas microcirculatorias que se deben a vasoconstricción, hemoconcentración, y desequilibrio en los mecanismos hemostáticos<sup>15,20</sup>. Esto se refleja clínicamente en descenso del flujo útero-placentario, hipertensión arterial y lesiones glomerulares<sup>20</sup>.

En el embarazo normal hay mayor actividad en la renina, la angiotensina y la aldosterona; sin embargo, las pacientes complicadas con HIE y preeclampsia, presentan disminución de los niveles



plasmáticos de renina y aldosterona, con un aumento significativo en la sensibilidad a los efectos presores<sup>21,22</sup> de la angiotensina II. Como respuesta fisiológica compensadora al efecto presor de la angiotensina, los vasos sanguíneos renales liberan prostaglandina E2, que tiene un efecto vasodilatador.

Aunque la preeclampsia como entidad patológica se describió hace más de 100 años, el conocimiento que se tiene sobre su fisiopatología no es excesivo<sup>23</sup>. Recientemente se ha descrito cómo la agresión sufrida por las células del endotelio vascular, debido a un incremento de la sensibilidad de las aminas presoras, se relaciona con hemoconcentración y desequilibrio en los mecanismos hemostáticos<sup>23</sup>.

Según Roberts et al.<sup>24</sup> la disfunción del endotelio vascular la puede causar una peroxidación lipídica incontrolada. Incluso, se informó<sup>23,25</sup> que la actividad antioxidante está disminuida en pacientes con preeclampsia.

### ASPECTOS PSICOSOCIALES

Las comunidades primitivas aisladas socialmente de la civilización, presentan unas tasas excepcionalmente bajas de preeclampsia. Estas tasas se hacen semejantes a las de la población general, cuando las mujeres abandonan sus comunidades y se exponen al estrés cotidiano de la ciudad<sup>26</sup>. Se ha observado de igual manera, que la preeclampsia se presenta con mayor frecuencia ante situaciones agudas de estrés<sup>27,28</sup>, lo que se relaciona con disminución de la actividad inmunológica en este grupo de pacientes<sup>29</sup>.

### ASPECTOS PREVENTIVOS

La naturaleza multisistémica de este desorden único de la gestación y de la especie humana, ha hecho que la preeclampsia se denomine la enfermedad de las teorías<sup>30</sup>, pues en su génesis interactúan múltiples factores, susceptibles de inter-

vención, para modificar de una manera preventiva, la historia natural de la complicación del embarazo más común y grave.

Los estudios epidemiológicos indican una alta incidencia de preeclampsia en primigrávidas con una prueba «roll-over» positiva<sup>31</sup> (prueba «roll-over» positiva: una vez estabilizada la presión arterial en decúbito lateral izquierdo y con la paciente en un segundo paso en decúbito supino, se logra un aumento en la presión arterial diastólica en 20 mm Hg o más, en tomas al minuto y 5 minutos). Cuando se presentan estas 2 condiciones de manera simultánea, aumentan el poder de predicción de la enfermedad<sup>32</sup>. El hecho de combinar la prueba de «roll-over» con una presión arterial media<sup>33</sup>  $[(S+2D)/3]$  igual o mayor a 85 mm Hg, disminuye significativamente los falsos positivos de la prueba, y establece su verdadero valor cuando se utiliza en el segundo trimestre del control prenatal. Esta combinación de 3 factores (primigravidez, «roll-over» positivo, y presión arterial media alta), ha demostrado una identificación más sensible de mujeres embarazadas con riesgo de desarrollar preeclampsia.

### ASPECTOS NUTRICIONALES

Una de las teorías de la preeclampsia propone una relación compleja entre el desequilibrio nutricional y la fisiopatología de la enfermedad. Con el suplemento de calcio (dosis de 2 g/día) durante el embarazo se ha visto que disminuye significativamente la presión arterial, y que se reduce la incidencia de preeclampsia y de prematuridad<sup>34,35</sup>. Aunque se conoce en cierto detalle el efecto relajante sobre la musculatura de los vasos sanguíneos en pacientes que reciben suplemento de calcio, no está dilucidado por completo el mecanismo específico que facilita los efectos preventivos vistos en las embarazadas<sup>36</sup>.

Los ácidos grasos como precursores de prostaglandinas vasoactivas, pueden modificar el equilibrio TBX A2/Pg I2. Sin embargo, no se conocen en forma suficiente sus implicaciones en la síntesis de prostaglandinas durante el embarazo. Un estudio

prospectivo<sup>37</sup> demostró que el suministro de aceite de pescado y multivitamínicos, disminuyó la incidencia de preeclampsia en 31.5% (ic 95% entre 11% y 47%,  $p = 0.004$ ); pero, en el artículo no se discriminó el peso relativo en la reducción de la enfermedad, para cada uno de los componentes estudiados.

El trabajo de Laivuori et al.<sup>38</sup>, demostró que el suplemento dietético de aceite de pescado en embarazadas con preeclampsia, no modificó la excreción de metabolitos urinarios de TBX A2/PGI2, pero están sin estudiar los posibles cambios de prostaglandinas vasoactivas en pacientes que reciben con fines preventivos el suplemento de este aceite.

En 1985, Conrath<sup>39</sup> sugirió que la deficiencia de magnesio podría desencadenar preeclampsia y que, por tanto, un adecuado suplemento en el embarazo podría disminuir su presentación, porque es conocido el efecto vasodilatador del magnesio, por liberación de Pg I2. Sin embargo, en un estudio prospectivo posterior<sup>40</sup> se vio que este suplemento durante el embarazo no disminuía la incidencia de preeclampsia.

En 1989, una investigación en África<sup>41</sup> observó que el suplemento nutricional de ácido linoleico, no obtuvo una reducción en la incidencia de preeclampsia, a pesar de ser un precursor de prostaglandinas. Sin embargo, cuando se utilizó el ácido linoleico junto con el aceite de pescado<sup>42</sup>, hubo 13% ( $p = 0.004$ ) de reducción en la incidencia de preeclampsia.

Herrera<sup>43</sup> informó una reducción significativa en la incidencia de preeclampsia ( $p < 0.001$ ), mediante el suplemento nutricional de calcio y ácido linoleico, asociado con el reposo en decúbito lateral izquierdo. Esta observación tampoco discriminó el peso relativo en la reducción de la enfermedad, para cada uno de los componentes estudiados, pero en conjunto el modelo disminuyó el riesgo relativo para desarrollar la enfermedad a 0.15 (ic 95% 0.04-0.63,  $p < 0.001$ ).

La aspirina en dosis bajas previene la preeclampsia por inhibición del TBX A2 sin modificar la producción de Pg I2, que está disminuida en la preeclampsia<sup>15,18,19</sup>. Beaufils et al.<sup>44</sup> con 300 mg de dipiridamol

y 150 mg de aspirina, lograron una reducción significativa de preeclampsia. Luego, Wallenburg et al.<sup>45</sup> utilizaron sólo 60 mg de aspirina, y encontraron una disminución igualmente significativa de la enfermedad. Otros autores<sup>46,47</sup> han concluido que la aspirina a dosis bajas no influye el curso de la preeclampsia ya instaurada, pero sí es muy efectiva como tratamiento preventivo en gestantes con riesgo de desarrollarla, pues lograron disminuir ese riesgo relativo a 0.35 (i.c. 95% 0.22-0.55,  $p < 0.01$ ). Sin embargo, estudios posteriores<sup>48,49</sup> con un número mayor de embarazadas, mostraron una reducción del riesgo relativo en el desarrollo de preeclampsia, en una proporción menor, con respecto a las investigaciones preliminares.

En las plaquetas la ciclooxigenasa ayuda a producir el TBXA<sub>2</sub>. Esta enzima al ser acetilada se inactiva con dosis tan bajas como 20 mg de aspirina por un tiempo no menor de 9 días<sup>50</sup>. Por esta razón cuando se usa ASA con fines preventivos en preeclampsia, se debe discontinuar como mínimo 10 días antes del parto.

En los estudios de Stuart et al.<sup>51</sup> se encontró una incidencia aumentada de hemorragias subaracnoideas en recién nacidos prematuros de madres que habían recibido ASA.

## SUMMARY

Preeclampsia is a major contributor to maternal mortality, premature birth, intrauterine growth retardation, and perinatal mortality. Exact causes of preeclampsia are unknown, but several epidemiological factors and specific clinical changes in the second trimester of pregnancy have been associated with the disease. In this paper epidemiological, immunogenetic and biochemical factors related to the prevention of the most common and serious complication of pregnancy are briefly reviewed.

## REFERENCIAS

1. Gudson, JP, Anderson, SG & May, WJ. A clinical evaluation of the roll-over

- test for pregnancy induced hypertension. *Am J Obst Gynecol*, 1977, 127: 1-3.
2. Ministerio de Salud, República de Colombia. *Programa Materno Infantil: Hechos y proyecciones*. 3ª ed. Bogotá, 1987.
3. Saa Barona, O. *Causas de mortalidad neonatal en la Unidad Regional de Occidente, Guapi*. Tesis Magister en Epidemiología, Departamento Medicina Social, Universidad del Valle, 1987.
4. Mier-Teran, M. Some aspects of interrelationship between fertility patterns and health. *World Health Stat Q*, 1987, 40: 41-53.
5. Need, JA. Fenómenos inmunológicos en toxemia preecláptica. *Clin Obst Gynecol*, 1979, 3: 443-460.
6. MacGillivray, I. Some observations on the incidence of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Commonwealth*, 1958, 65: 536-539.
7. Klonoff-Cohen, HS, Savits, DA, & Cefalo, RE. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA*, 1984, 262: 3143-3147.
8. Scott JR, Beer, AE & Stastny, P. Immunogenetic factors in preeclampsia and eclampsia. *JAMA*, 1976, 235: 402-404.
9. Hoff, C, Peevy K, & Giathina, K. Maternal fetal HLA-DR relationships. *Obst Gynecol*, 1992, 80: 1007-1012.
10. Goodman, HS & Masaitis, L. Analysis of the isoimmune response to leukocytes I. Maternal cytotoxic response to fetal lymphocytes. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1967, 126: 599-604.
11. Stevenson, AC. Contribution of fetal-maternal incompatibility to etiology of preeclamptic toxemia. *Lancet*, 1971, 2: 1286-1289.
12. Fingleton, AM. Leucocytotoxic antibodies and preeclamptic toxemia of pregnancy. *Transplantation*, 1971, 12: 319-321.
13. Boss, JH. Antigenic relationship between placenta of kidneys in humans. *Am J Obstet Gynecol*, 1965, 93: 574-582.
14. Langford, HG, Douglas BH & Arhelger, RB. A model of preeclampsia: I. Blood pressure changes produced by antiplacental serum. *Johns Hopkins Med J*, 1967, 120: 220-224.
15. Ylikorkala, O, & Mäkila, UM.

- Prostacyclin and thromboxane in gynecology and obstetrics. *Am J Obstet Gynecol*, 1985, 152: 318-329.
16. Mäkila, UM, Jouppila, P, Kirkinen, N, et al. Relation between umbilical prostacyclin production and blood flow in fetus. *Lancet*, 1983, 1: 728-732.
17. Mäkila, UM, Viinikka, L & Ylilorkala, O. Increased thromboxane A<sub>2</sub> production but normal prostacyclin by the placenta in hypertensive pregnancies. *Prostaglandins*, 1984, 27: 87-95.
18. Stuart MJ, Sunderji, SG, Yambo, T et al. Decreased prostacyclin production: a characteristic of chronic placental insufficiency syndromes. *Lancet*, 1981, 1: 11126-1128.
19. Goodman, RP, Killan, AP & Brash, AR. Prostacyclin production during pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 142: 817-822.
20. Bussolino, F, Benedetto, G., Massobrio, M. et al. Maternal vascular prostacyclin activity in preeclampsia. *Lancet*, 1980, 2: 702.
21. Brown, JJ, Davies, PB, Doak, AF et al. Plasma renin concentration in hypertensive disease of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonwealth*, 1966, 73: 410-414.
22. Brown, JJ, Davies, PB, Doak, AF et al. Plasma renin concentration in hypertensive disease of pregnancy. *Lancet*, 1965, 2: 1219.
23. Davidge, ST, Hubel, CA, & Brayden, RD. Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol*, 1992, 79: 897-901.
24. Roberts, JM, Taylor, RN & Musci, TJ. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161: 1200-1204.
25. Hubel, CA, Roberts, JM & Taylor, RN. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161: 1025-1034.
26. Rippman, ET. Psychosomatic EPH gestosis. Pp. 767-772. In *Emotions and reproduction*. Carena, L & Zichella, L (eds). Academic Press, London, 1979.
27. Muller-Tyl & Wimmer-Puchinger, BP. Psychosomatic aspects of toxemia. *J Psychosom Obstet Gynecol*, 1982, 1: 111-117.
28. Hetzel, BS, Bruer, B & Poidevedu, LS.



- A survey of the relation between certain common antenatal complications in primiparae and stressful life situations during pregnancy. *J Psychosom Res*, 1961, 5: 175-182.
29. Herrera, JA, Alvarado, JP & Martínez, JE. The psychosocial environment and the cellular immunity in the pregnant patient. *Stress Med*, 1988, 4: 2-10.
  30. Newman, V & Fulleston, JJ. Role of the nutrition in the prevention of preeclampsia. *J Nurse-Midwifery*, 1990, 35: 282-291.
  31. Gant, NFS & Wonley, RJ. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1974, 120: 1-10
  32. O'Brien, WF. Predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1990, 75: 445-450.
  33. Burton, AC. *Physiology and biophysics of the circulation*. Year Book, Chicago, 1965
  34. Repke, JT & Villar, J. Pregnancy-induced hypertension and low birth weight: the role of calcium. *Am J Clin Nutr*, 1991, 54: 237S.
  35. Belizán, JM, Villar, J, Salazar, A, et al. Preliminary evidence of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 1983, 146: 175-180.
  36. Repke, JT. Calcium, magnesium and zinc supplementation and perinatal outcome. *Clin Obstet Gynecol*, 1991, 34: 262.
  37. Olsen, SF, & Secher, NJ. A possible effect of low dose fish oil on early delivery and preeclampsia. Indications from a 50-year-old controlled trial. *Br J Nutr*, 1990, 64: 599-609.
  38. Laivuori, H, Hovatta, O, Viinikka, L, et al. Dietary supplementation with primrose oil or fish oil does not change urinary excretion of prostacyclin and thromboxane metabolites in preeclamptic women. *Prostaglandins*, 1993, 49: 691-694.
  39. Conrard, A. Pathophysiology and clinical aspects of preeclampsia. *Z Geburtshilfe Perinatol*, 1985, 189: 149-161.
  40. Sibai, BM, Villar, MA & Bray, E. Magnesium supplementation during pregnancy: a double blind randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161: 115-159.
  41. Moodley, J & Norman, RJ. Attempts at dietary alteration of prostaglandin pathways in the management of preeclampsia. *Prostaglandins*, 1989, 37: 145-147.
  42. D'Almeida, A, Carter, JP, & Anatol, A. Effects of a combination of evening primrose oil and fish oil versus magnesium and placebo in preventing preeclampsia. *Wom Health*, 1992, 19: 117-131.
  43. Herrera, JA. Nutritional factors and rest reduce pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in positive roll-over test primigravids. *Int J Gynecol Obstet*, 1993, 41: 31-35.
  44. Beaufils, M, Donsimoni, R, Uzan, S, et al. Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet*, 1985, 1: 840-842.
  45. Wallenburg, HCS, Makocvitz, JW & Dekker, GA. Low dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in angiotensine-sensitive primigravidae. *Lancet*, 1986, 1: 1-3.
  46. Schiff, E, Barkai, G, Ben-Baruch, G, et al. Low-dose aspirin does not influence the clinical course of women with mild pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol*, 1990, 76: 742-744.
  47. Imperiale, TF & Petrusis, AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA*, 1991, 266: 260-264.
  48. López, M. *Calcio y aspirina para la prevención de la hipertensión arterial inducida por el embarazo. Análisis y metaanálisis de investigaciones clínicas aleatorias*. Libro de resúmenes. Resumen 1154. IV Congreso Argentino de Perinatología, Buenos Aires, Argentina, 1992.
  49. Belizán, JM. Prevention of hypertensive disorders of pregnancy with calcium supplementation. P. 93. *In Proceedings. 8th World Congress on hypertension in pregnancy*. Buenos Aires, 1992.
  50. Roth, GJ, Stanford, N, Majerus, PW. Acetylation of prostaglandin synthetase by aspirine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975, 72: 3073-3076.
  51. Stuart, MJ, Gross, SJ, Elrad, H, et al. Effects of acetylsalicylic-acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis. *N Engl J Med*, 1982, 307: 909-911.

Correos  
de Colombia



Adpostal

Cuenta con nosotros.

Hay que creer en los  
Correos de Colombia

Estos son nuestros servicios ¡Utilícelos!

- CORREO ORDINARIO
- CORREO CERTIFICADO
- CERTIFICADO ESPECIAL
- ENCOMIENDAS ASEGURADAS
- ENCOMIENDAS CONTRA REEMBOLSO
- CARTAS ASEGURADAS
- FILATELIA
- GIROS
- SERVICIO ELECTRONICO BUROFAX
- SERVICIO INTERNACIONAL APR SAL
- SERVICIO "CORRA"
- RESPUESTA COMERCIAL
- TARIFA POSTAL REDUCIDA
- SERVICIOS ESPECIALES