

EMBARAZO Y ENDOTELIO

* Erwin Hochstätter Arduz
** Eufronio Antezana Soria
*** Ninoska Franco Rada

El endotelio por largo tiempo ha sido visto como una membrana inerte, semipermeable, existente entre la sangre y la pared del vaso. Hoy en día dicho concepto ha cambiado totalmente y se lo observa como un importante órgano endocrino muy activo, responsable de funciones fisiológicas vitales. Se ha descubierto que es el órgano más grande de la economía del mamífero, sin embargo el estudio de sus funciones y disfunciones es relativamente reciente

No obstante que su estructura es aparentemente sencilla, actualmente se sabe que es un órgano especializado y metabólicamente muy activo; desempeña un papel muy importante no sólo en el mantenimiento del tono y de la permeabilidad vascular sino también en el tráfico de los leucocitos y en la modulación de la homeostasis y trombosis.

DESCRIPCIÓN GENERAL.

El endotelio es el recubrimiento interior de los vasos sanguíneos, vasos linfáticos, las cavidades cardíacas y los cuerpos cavernosos. Después de dos décadas de investigación se ha llegado a la conclusión de que el endotelio, lejos de ser un órgano pasivo, tiene funciones vitales que hacen sospechar que esta estructura es la vida y la muerte del organismo animal.

El endotelio tiene una organización única, sirviendo de portero entre el medio exterior, que puede ser agresivo y el medio interior que debe ser protegido. Por su localización especial, capta señales químicas, físicas e inmunológicas y de acuerdo con éstas cumple funciones específicas para la salud y enfermedad. Las señales son reconocidas por el endotelio y traducidas en mensajes intracelulares, resultando en la activación de genes que llevan a la síntesis de autacoides que actúan sobre la pared vascular y la población celular intravascular.

La célula endotelial (CE) reposa sobre una membrana basal sintetizada por ella misma, en directo contacto con una estructura delgada: la íntima, cuya población mesenquimal indiferenciada se aprecia inmersa en una matriz extracelular sui generis. Esta población celular debe ser considerada como predeterminada, competente, pluripotente, capaz de diferenciarse en CE, macrófago de íntima, linfocito, dendrocito, mastocito, fibroblasto, célula muscular lisa de la íntima y aun osteoblasto. La matriz extracelular subendotelial es una superficie trombogénica que favorece la adhesión plaquetaria y la activación del sistema de la coagulación.

SUSTANCIAS ENDOTELIALES

Se ha concluido que el endotelio es capaz de sintetizar, almacenar y liberar moléculas especiales que inciden en el funcionamiento normal de órganos diferentes. El endotelio cumple una función de "esponja" al almacenar moléculas producidas por él mismo y sustancias no endoteliales.

Las principales sustancias vasodilatadoras liberadas por las células endoteliales incluyen el óxido nítrico (NO), la bradikinina y la prostaciclina. Los factores vasoconstrictores liberados son el péptido endotelina, el tromboxano A2 y los aniones superóxidos.

FUNCIONES DEL ENDOTELIO

El endotelio no expresa sus funciones de manera homogénea ya que existe una heterogeneidad que depende del tipo de vaso y del territorio en el que se encuentre. La activación del endotelio juega papel crucial en la respuesta del huésped, pero si su expresión no es apropiada puede conducir a patología vascular.

* Ginecólogo Obstetra - Hospital Obrero No.2 - C.N.S- Servicio Ginecología y Obstetricia

** Ginecólogo Obstetra- Hospital Obrero No.2 - C.N.S

*** Ginecóloga Obstetra

Así, participa en diversas funciones de las que destacan, por su importancia para mantener la fisiología cardiovascular, las siguientes:

- El mantenimiento del tono vascular y, por tanto, de la presión arterial, mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina, (PGI₂), el óxido nítrico (NO) o el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE) y vasoconstrictoras como el tromboxano A₂ (TXA₂), la endotelina (ET1) o radicales libres de oxígeno (RLO). Una buena parte de la actividad de la enzima de conversión (ECA) y la producción de angiotensina II está asociada a las membranas plasmáticas de las células endoteliales. También el tono vascular está muy ligado al vasodilatador péptido natriurético atrial (ANP) y al sistema renina-angiotensina
- La capacidad de expresar moléculas de adhesión que a su vez controlan el reclutamiento de leucocitos al subendotelio, donde serán activados participando en el proceso inflamatorio.
- La creación de una superficie no trombogénica por la presencia de cargas eléctricas negativas y por la síntesis de inhibidores de la agregación plaquetaria. En la actividad antiagregante y antitrombogénica participan el NO y la PGI₂, así como moléculas como el heparán sulfato, la proteína C y el factor activador del plasminógeno (t-PA). Con actividad opuesta se pueden citar al TXA₂, factor Von Willebrand (FvW), factor tisular (FT) y el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI).
- La síntesis y liberación de sustancias reguladoras del crecimiento del fenotipo de la migración de las células musculares lisas.

Endotelio e inflamación (activación de neutrófilos)

El endotelio en condiciones normales es inmunológicamente privilegiado, pero al ser estimulado por infecciones bacterianas y virales puede desenmascarar receptores fc y C3b. Los neutrófilos activados producen moléculas que conducen a daño tisular incluyendo enzimas proteolíticas y especies reactivas del oxígeno, además, parece que la CE suministra el hierro necesario para la conversión del peróxido de hidrógeno al radical hidroxilo en la reacción de Fenton. Últimamente se ha identificado un factor de crecimiento sintetizado por la CE: el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF), que aumenta la permeabilidad vascular.

Los neutrófilos activados liberan sustancias que pueden mediar el daño vascular, como las elastasas y otras prote-

asas. Se liberan especies de oxígeno tóxicas, que producen peroxidación lipídica de membrana, lisis de células endoteliales y aumento de la permeabilidad y reactividad vascular.

Cuando los neutrófilos son activados, ruedan por la superficie endotelial de la pared vascular y, en sitios específicos, se aplanan para pasar al espacio subendotelial. La adhesión de los neutrófilos al endotelio es mediada por moléculas de adhesión celular expresadas en el endotelio y en los leucocitos circulantes; en estas moléculas se encuentran las de la superfamilia de las inmunoglobulinas, las integrinas, selectinas, cadherinas.

En la superficie endotelial, las moléculas de adhesión celular que reclutan los leucocitos al endotelio son la selectina E y la selectina P, las moléculas de adhesión celular 1 y 2 (ICAM-1, ICAM-2) y la molécula de adhesión celular del endotelio vascular 1 (VCAM-1). La selectina E y las ICAM-1 y VCAM-1 se expresan nada o poco en las células endoteliales, pero aumentan por acción de las citoquinas proinflamatorias TNF α y IL-1.

Existe aumento de la producción de superóxidos de los neutrófilos, que pueden inhibir la síntesis de ciclooxigenasa y de sintasa PGI₂. El aumento de las especies reactivas de O₂ puede reorientar la vía del ácido araquidónico celular de la PGI₂ a TXA₂.

Endotelio y coagulación

El endotelio controla la coagulación, por expresión en superficie de la trombomodulina, que se une a la trombina, disminuyendo su afinidad por el fibrinógeno y aumentando su habilidad en activar la proteína C. En efecto, la proteína C es un anticoagulante que inactiva al factor Va, al factor VIII y al inhibidor del activador del plasminógeno. También segrega el cofactor de la proteína C -la proteína S- y los nucleótidos de la adenina (vasodilatadores específicos). Pero, el endotelio puede ser trombogénico, al activar el factor von Willebrand, que estabiliza al factor VIII y actúa como cofactor en la adhesión de las plaquetas. Segrega el factor activador de plaquetas, que es un mediador importante en la producción plaqueta/fibrina. Estos factores normalmente promueven la coagulación local y la reparación en el sitio de daño.

El endotelio puede actuar en la trombosis liberando el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), que contrarresta los efectos fibrinolíticos del activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA) y previene o limita la coagulación y el daño vascular.

La coagulación sanguínea consiste en una serie compleja de eventos que culminan en una fibrina insoluble. El sistema enzimático fibrinolítico es el mecanismo fisiológico que extrae esta fibrina. La alteración del balance puede acarrear trombosis.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

De forma general, se puede definir la disfunción endotelial como la serie de alteraciones que afectan la síntesis, liberación, difusión o degradación de los factores que se generan en el endotelio. Los mecanismos responsables pueden originarse tanto por cambios en los receptores como de las señales intracelulares de transducción, o incluso por modificaciones en la respuesta de las células diana de dichos factores. La disfunción endotelial no es homogénea en sus características y su distribución, varía en función de la patología asociada, así como con el lecho vascular que se considere.

El endotelio capilar es el órgano inmunológico más grande del humano. Hoy sabemos que el endotelio es un tejido muy activo, que juega un papel definitivo en muchos procesos fisiológicos y patológicos. En efecto, la CE disfuncional está comprometida en la aterosclerosis (enfermedad de la íntima arterial), la preeclampsia, la psoriasis, la esclerodermia, la endometriosis, la tumorigénesis y el proceso de metástasis.

Las diversas formas de disfunción endotelial incluyen:

- a) Menos liberación de NO, prostaciclina o EDHF.
- b) Aumento de liberación de endoperóxidos.
- c) Aumento de producción de radicales libres de oxígeno.
- d) Aumento de liberación de endotelina.
- e) Disminución de la sensibilidad del músculo liso vascular a los vasodilatadores de origen endotelial.

Con motivo del análisis de las principales causas de muerte y comprobar que, en los países desarrollados, ésta es la consecuente a los eventos cardiovasculares, se han desarrollado de manera más intensa los estudios acerca de la influencia de los diferentes factores de riesgo, bien de manera individualizada o combinada de los mismos y su incidencia sobre la morfología y fisiología de las células endoteliales.

Así pues, se ha podido comprobar que la célula endotelial tiene una importancia relevante sobre la patología vascular, ya que es productora de una serie de sustancias que intervienen en la situación vasomotora, es decir, en la

vasodilatación y vasoconstricción; otras que inciden en su morfología, regulando la proliferación y crecimiento de las células de la pared vascular, interviniendo en su modelado, ya que también interviene en la adhesión de leucocitos a la pared vascular, así como en los procesos de agregación plaquetaria, coagulación y fibrinólisis. Otro factor es el stress oxidativo que actúa sobre las proteínas, alterándolas, y de manera secundaria, da lugar a una alteración de la célula endotelial.

Todos estos factores enumerados influyen en la función de la célula endotelial, produciendo variaciones en las sustancias que son segregadas y liberadas por ellas tales como el óxido nítrico, la endotelina, tromboxano A₂, prostaciclina, factores estimulantes del crecimiento o que intervienen en la coagulación, fibrinólisis, etc. los cuales influyen de gran manera sobre el inicio y desarrollo de la aterosclerosis.

Por todo lo descrito anteriormente, se puede indicar que el Endotelio funciona como un órgano y como tal ha dado lugar a la aparición de la Patología Endotelial. Con este motivo, las líneas de trabajo actuales buscan marcadores bioquímicos, que indiquen el grado de atención y disfunción endotelial.

MODIFICACIONES ENDOTELIALES Y EMBARAZO

El endotelio vascular juega un papel fundamental en el desarrollo de un embarazo normal. Poston y Williams en Vallance y Webb informan: "Durante el embarazo normal la circulación periférica de la madre ostenta vasodilatación importante. El gasto cardíaco aumenta en un 50% en relación con la caída en la resistencia vascular periférica. Combinados con un aumento en el volumen sanguíneo circulante, estos cambios están orientados a aumentar el flujo sanguíneo al feto. El aporte sanguíneo a varios órganos maternos también aumenta dramáticamente durante el embarazo. Por ejemplo, en riñón aumenta un 80%, en piel de manos y pies más del 200% y en arterias uterinas 1,000%., por el contrario, el flujo sanguíneo al hígado no varía y al cerebro, baja...".

El endotelio en un embarazo normal, se caracteriza por profunda reducción de la reactividad vascular frente a agentes vasoconstrictores, reducción de la resistencia vascular periférica y en consecuencia, de la presión arterial.

En el embarazo, la presión arterial disminuye en el primer trimestre, hace nadir (punto más bajo) en la mitad del embarazo y aumenta luego lentamente; el output cardíaco

aumenta 40% y disminuye la reactividad al estímulo presor. La disminución de la presión arterial es por disminución de la resistencia vascular sistémica. El óxido nítrico (NO) contribuye a modular el tono en el árbol vascular de la vellosidad placentaria.

Invasión trofoblástica y modificación de vasos uterinos

La invasión trofoblástica y la modificación de vasos uterinos son características en la placentación. Las arterias del endometrio son invadidas por el trofoblasto y así se establece el flujo sanguíneo placentario definitivo.

La placentación en la placenta hemocorial se caracteriza por invasión extensa de las células trofoblásticas en el endometrio. La invasión de la pared arterial trae cambios fisiológicos sustanciales para que haya un flujo sanguíneo apropiado a la placenta en desarrollo. Por otro lado, la ausencia de modificación de la pared arterial puede traer complicaciones del embarazo, como hipertensión, restricción del crecimiento del embrión, preeclampsia, entre otros.

Invasión y respuesta inmune

No puede descartarse que la invasión profunda del endometrio por el trofoblasto prevenga la reacción de rechazo del embrión antigénico por el organismo materno. Probablemente, las células trofoblásticas invasoras producen hormonas que controlan la respuesta inmune.

En la respuesta inmune activa en el embarazo hay mayor actividad de anticuerpos antiendoteliales (AECA), ello sugiere el papel de los autoanticuerpos como factor que contribuye a la tolerancia fetal. La alteración de la regulación inmune, como la disminución de IgMAECA en el suero de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), puede contribuir a alterar la función reproductiva.

Adhesividad de célula trofoblástica

La capacidad de adhesividad es esencial para prevenir la descamación de la célula trofoblástica por el flujo sanguíneo contracorriente, así como, su diseminación por la sangre a sitios ectópicos del organismo materno.

Se ve cadherina-E en los citotrofoblastos vellosos y trofoblastos intermedios que no proliferan en las columnas e islas celulares de las placentas intrauterina, ectópica y en la mola parcial. Los trofoblastos que se transforman en mesénquima epitelial (EMT) y se separan de las columnas de células distales y de los trofoblastos extravillosos intersticiales (EVT) aislados más profundos no tienen cad-

herina-E. Los trofoblastos intraluminales, endovasculares y perivasculares adyacentes a los vasos maternos son también cadherina-E positivos, pero con un patrón muy variable según la edad gestacional. Esta variación temporal les permite tener un potencial migrante e invasivo. La cadherina-E funcional puede restaurarse cuando los trofoblastos se agregan en la decidua y en la pared vascular, al completar su migración.

Factores angiogénicos

El desarrollo de la vellosidad placentaria requiere la acción coordinada de factores angiogénicos en las células endoteliales y trofoblásticas. Un símil al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el VEGF-C, aumenta la permeabilidad vascular y la proliferación/migración de la célula del endotelio. Existen receptores de VEGFR-2 y VEGFR-3 funcionales en el trofoblasto. La disminución en su expresión contribuiría al desarrollo anormal de la vellosidad en la placenta de fetos con RCIU.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) induce aumento de la Pgl₂, pero no de NO, las células estimuladas con plasma de gestantes con preeclampsia aumentan la producción de Pgl₂ y NO. El VEGF altera la función de la célula endotelial de manera análoga a la del plasma de mujeres con preeclampsia.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y PREECLAMPSIA

La hipertensión inducida por el embarazo es una de las complicaciones más temidas, debido a que su aparición puede ser súbita, su presentación clínica variable, su evolución rápida y por asociarse con una alta morbilidad y mortalidad materno-fetal.

La disfunción endotelial es ampliamente reconocida como un evento temprano en la patogénesis de esta patología. La lesión endotelial provoca áreas de denudación endotelial, ruptura intimal y necrosis de las células musculares lisas. La exposición del subendotelio y los componentes de la media del vaso a la corriente sanguínea, conducen a la activación del sistema hemostático. El deterioro de la vasodilatación por el endotelio, puede deberse a disminución de la producción de NO o disminución de su respuesta en el músculo liso vascular.

En la preeclampsia existe una respuesta exagerada a los agentes vasoconstrictores especialmente a la angiotensina II, la cual además, estimula la reabsorción tubular proximal de sodio, liberación de aldosterona, noradrenalina e inhibidores del factor tisular activado del plasminógeno.,

además de liberación de endotelina que es un importante vasoconstrictor, que ha sido postulado recientemente como agente causal de la enfermedad, y la formación de radicales libres que a su vez estimulan la degradación del óxido nítrico.

El metabolismo lipídico anormal puede tener rol en la etiopatogenia, las concentraciones séricas elevadas de colesterol, triglicéridos, VLDL, LDL y bajos de HDL son factores que intervienen en el daño endotelial y por esta razón se asocian con preeclampsia. Las células endoteliales pueden modificar el colesterol LDL, originando LDL oxidado dañino que puede inhibir la síntesis PGI₂, pero no de TxA₂. Los vasos deciduales muestran necrosis fibrinoide de la pared vascular y acumulación focal de macrófagos cargados de lípidos -similar a lo que ocurre en la aterosclerosis-, por peroxidación lipídica.

El plasma de las mujeres con preeclampsia puede alterar la relajación del miometrio vascular, actividad dependiente de endotelio. Una relación entre la apolipoproteína A1 y el comportamiento endotelial respalda la idea de que el metabolismo lipídico alterado pueda estar involucrado en la disfunción endotelial.

La deficiencia de PGI₂ encontrada en la preeclampsia puede resultar en la sensibilización de la angiotensina II. La alteración del balance entre PGI₂ y TxA₂ contribuiría a una mayor reactividad plaquetaria y a daño vascular, en el feto se reduce la producción de PGI₂ en los vasos del cordón umbilical. La placenta forma más TxA₂ y menos PGI₂.

La PGI₂ puede inducir la secreción de angiotensina II uteroplacentaria, que aumenta la presión y mejora la perfusión, lo cual es un estímulo extra para la secreción de PGI₂ y NO por los vasos uteroplacentarios. Es decir, las necesidades del feto se cubren a costa del incremento de la presión arterial materna. Como tal, los efectos sobre la madre y el feto no se benefician con bajar la presión arterial, lo que debe ser tenido muy en cuenta cuando pensemos en utilizar agentes antihipertensivos. La falla en producir PGI₂ en respuesta al estímulo fisiológico, puede resultar en mayor resistencia de la arteria umbilical debida a vasoconstricción, por aumento en la producción de TxA₂ por la placenta. Esta alteración del balance ha promovido el empleo de ácido acetilsalicílico para el tratamiento y la prevención de la preeclampsia, con beneficio limitado.

La alteración de la invasión trofoblástica y la consecuente alteración de la perfusión placentaria liberarían factores que activan la célula endotelial universalmente, originan-

do la disfunción multisistémica de la preeclampsia. Este factor puede ser liberado por la placenta o por el neutrófilo activado y desaparece con el parto. La incubación de las células endoteliales de las mujeres con preeclampsia in vitro aumenta los niveles de fibronectina celular, que media la agregación y activación de las plaquetas. La lenta normalización de la fibronectina circulante refleja la también lenta recuperación del daño endotelial en la preeclampsia, lo que tendría un papel en mantener alta la presión arterial en el puerperio. Por otro lado, la endotelina-1 declina a la normalidad en el tercer día posparto, por lo que no sería el mayor agente vasoconstrictor en la fisiopatología de la preeclampsia.

En la preeclampsia se activa la cascada de coagulación asociada a la activación del sistema fibrinolítico. La adaptación anatómica, fisiológica y bioquímica en el embarazo normal ayuda a la madre al reto hemostático de la separación placentaria en el tercer periodo del parto; es decir, favorece la hipercoagulabilidad. La hipercoagulabilidad es también estimulada en la preeclampsia y eclampsia por disfunción de la célula endotelial, en respuesta a factor o factores desconocidos. Así, puede originar coagulación intravascular diseminada (CID), compensada o no, responsable de gran morbimortalidad materna y fetal .

La alteración de la apoptosis puede explicar la neutrofilia asociada al embarazo normal. En las preeclámpticas, los neutrófilos activados permanecen en la circulación y pueden contribuir a la persistencia de la preeclampsia posparto. Ellos parecen modular la variación en la respuesta materna .

Como resumen sobre la activación de los neutrófilos, podemos decir que factores producidos por la placenta activan los neutrófilos, al aumentar los superóxidos y modular la expresión de las moléculas de adhesión. El incremento de expresión de la molécula de adhesión de superficie CD11 puede ser responsable de la mayor adhesión neutrófilo-endotelio inducida por factores derivados de las placentas en las mujeres con preeclampsia .

ENDOTELIO Y SÍNDROME HELLP

El endotelio en condiciones de normalidad promueve un estado procoagulante durante el embarazo. El riesgo de tromboembolismo aumenta seis veces. La disfunción endotelial por alteración de la producción y acción del óxido nítrico puede llevar a desórdenes cardiovasculares de tipo hipertensión esencial, aterosclerosis, trombosis, preeclampsia, síndrome HELLP.

El síndrome HELLP (SH) (H: hemólisis; EL: elevated liver enzymes; LP: low platelet) es una variante de preeclampsia severa. Se caracteriza por hemólisis intravascular, elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia. El endotelio de la barrera placentaria es el responsable. El SH es una complicación de la preeclampsia con una incidencia del 20% dentro del grupo. La preeclampsia y el SH son patologías únicas de la especie humana, caracterizadas por hipertensión, proteinuria y edema, que ocurre casi invariablemente después de la semana 20 de gestación.

La agresión inmunológica característica de la preeclampsia hace blanco en el hígado: Se aprecia hemorragia subcapsular hepática, a veces con ruptura y aun infarto hepático. Puede haber dislipidemia asociada. Se observa trombosis y activación del sistema de coagulación. La agresión inmunológica al endotelio también hace blanco en cerebro (hemorragia cerebral), sistema cardiopulmonar (paro), riñón (falla renal), pulmón (Síndrome de Disfunción Respiratoria del Adulto) y aún en el mismo endotelio (CID, sepsis, falla multisistémica). También se ha observado efusión pericárdica, pleural y ascitis. Las causas más frecuentes de muerte materna son el SDRA y la hemorragia intracerebral.

En el embarazo normal el cambio en la circulación arterial más importante se sucede en las arterias espirales pequeñas, estas ramas terminales de la arteria uterina van a nutrir la placenta y el feto. En preeclampsia y SH se encuentran afectadas y la invasión del citotrofoblasto a las arterias espirales es incompleta, apreciándose persistencia de la muscular en vasos de resistencia alta. Lo anterior conduce a implantación defectuosa de la placenta y retardo en el desarrollo fetal. La formación deficiente de la placenta y la disfunción endotelial parecen ser las causas principales de la preeclampsia que pueden llevar a SH. Las mujeres con disfunción endotelial secundaria a hipertensión preexistente muestran incidencia mayor de preeclampsia.

En preeclampsia severa y SH los neutrófilos activados pueden causar daño al endotelio vascular y placenta que se desarrolla deficientemente por disfunción endotelial. Además, los neutrófilos activados (posiblemente por falla en los mecanismos de apoptosis) pueden continuar circulando, prolongando el daño al endotelio postparto.

El óxido nítrico (NO) tiene afinidad por el grupo heme, esta unión es la responsable de la acción inhibitoria de la hemoglobina sobre el NO. La haptoglobina capta y retira la hemoglobina libre producto de la hemólisis intravascular,

al formar un complejo que el hepatocito secuestra rápidamente.

La concentración plasmática de E-grande (Endotelina-grande) y E-1 (Endotelina 1) se aprecia aumentada. La E-1 parece ser más potente que la E-3. En el SH los valores de FN se encuentran elevados, la antitrombina III baja junto con la actividad de las proteínas C y S, la lactato hidrogenasa sube y hay aumento de la bilirrubina en un 25% de los casos. En arterias pequeñas subcutáneas se aprecia reducción a la sensibilidad a la acetil-colina y bradiquinina; en arterias del miometrio de mujeres con preeclampsia, la sensibilidad de la relajación por acción de la bradiquinina está completamente ausente. La síntesis de PGI-2 baja y la de TxA2 aumenta. Igualmente se evidencia expresión de VCAM-1, ELAM-1, TNF-alfa, elastasa de neutrófilos e IL-6. Algunos estudios reportan presencia de anticuerpos anticardiolipina. El fibrinógeno está aumentado y la fibrinólisis deprimida. El factor de von Willebrand y el PAI-1 también aumentan favoreciendo la coagulación y la adherencia plaquetaria. El estrés oxidativo es un factor muy importante de agresión al endotelio en preeclampsia y SH que también afecta el metabolismo normal lipídico

El desarreglo molecular de todos estos valores lleva a desbalance a favor de la coagulación en el lecho de la microvasculatura placentaria por disfunción endotelial que conduce a liberación de tromboplastina (factor tisular) y CID. Todo lo anterior lleva a mortalidad fetal alta y morbilidad materna, también elevada.

BIBLIOGRAFÍA

1. SATYA SWARROP E. y S. Estadística Sanitaria. Levingstone Ltda. Edimburgo y Londres. Fondo de Cultura y Económica. México 1964. pag. 28 al 40
2. SALUD PUBLICA DE MÉXICO. Vol. 42 No 2. marzo-abril 2000
3. COSTA ARDUZ R. Historia del Ministerio de Salud y Previsión Social. La Paz junio año 2000. pag. 100 al 115.
4. MENDIZÁBAL LOZANO G. Historia de la Salud Publica en Bolivia. La Paz. Año 2002. pag. 63, 70, 104, 234 y 298.
5. SALINAS CASTRO M. Estadísticas en Salud. Revista Salud Pública de Cochabamba. Cochabamba 1972. pag. 45.
6. MINISTERIO DE PREVISIÓN SOCIAL Y SALUD PÚBLICA. Oficina Sectorial de Planificación. Guía para el manejo del SNIS. La Paz. 1990
7. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA ÍNE- Revista Informativa. La Paz. 1987