

Dipiridamol en preeclampsia

Jesús Carlos Briones Garduño,* Manuel Antonio Díaz de León Ponce,† Carlos Gabriel Briones Vega‡

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia es responsable de muertes materno-fetales y neonatales, la única prevención primaria es la anticoncepción, la fisiopatología implica penetración trofoblástica con deficiente invasión de las arterias espirales, vasos útero-placentarios con alta resistencia, condicionando hipoxia, isquemia, activación de plaquetas y neutrófilos, con incremento en la permeabilidad y espasmo vascular. Dipiridamol es un potente inhibidor de las fosfodiesterasas responsables de la hidrólisis de cGMPc, por lo que es probable que actúe potenciando los efectos de óxido nítrico (ON) potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria.

Objetivo: Mostrar los efectos clínicos observados con dipiridamol en una mujer con dos pérdidas perinatales, preeclampsia recurrente y síndrome antifosfolípido.

Sitio: Unidad de investigación del Hospital Materno Perinatal-ISEM.

Caso clínico: 26 años Gestación III, para I, cesárea I (mortinatos), se siguió durante toda la gestación, realizando pruebas bioquímicas, hematológicas, ultrasonidos y bioimpedancia torácica al ingreso y por trimestres.

Resultados: Se interrumpió la gestación vía abdominal a las 37 semanas, recién nacido femenino de 1,720 g, Apgar 8-9, binomio evolucionó sin complicaciones.

Discusión: Dipiridamol en preeclampsia es una aportación de Díaz de León y Briones, mejora la perfusión a nivel multiorgánico y tiene efecto sobre las resistencias vasculares.

Palabras clave: Prevención, preeclampsia y dipiridamol.

SUMMARY

Introduction: Pre-eclampsia is responsible for maternal-fetal deaths and neonatal primary prevention is the only contraception, pathophysiology involves penetration with deficient trophoblast invasion of spiral arteries, uterine-placental vessels with high strength, conditioning hypoxia, ischemia, platelet activation and neutrophils, with increased permeability and vascular spasm. Dipyridamole is a potent inhibitor of phosphodiesterase responsible for cGMP hydrolysis, so it is likely to act enhancing the effects of nitric oxide (NO) a potent vasodilator and inhibitor of platelet aggregation.

Objective: Intended to demonstrate the clinical effects observed with dipyridamole in a woman with two perinatal losses, recurrent preeclampsia and antiphospholipid syndrome.

Site: Research Unit Maternal and Perinatal Hospital-ISEM.

Case report: 26 years Gestation III, I, C-section I (stillbirths), continued throughout pregnancy, biochemical tests, hematological, ultrasound and thoracic bioimpedance and quarterly income.

Results: Interrupted abdominal pregnancy at 37 weeks, female newborn of 1,720 g, Apgar 8-9, binomial evolved without complications.

Discussion: Dipyridamole in preeclampsia is a contribution of a Díaz de León and Briones, improving perfusion to multiple organ level effect on vascular resistance.

Key words: prevention, preeclampsia and dipyridamole.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo se presentan en 6-8% de todos los embarazos y son responsables de 15% de las muertes maternas y un número considerable de óbitos y complicaciones neonatales. De acuerdo NHBPEP los trastornos hipertensivos del embarazo se clasifican en 5 grupos:^{1,3}

* Unidad de Cuidados Intensivos Gineco-Obstétricos Hospital General de México.

† Academia Mexicana de Cirugía.

‡ Instituto de Genética e Infertilidad.

Fecha de recepción: 4 de abril 2011

Fecha de aceptación: 14 de abril 2011

Hipertensión crónica.

Preeclampsia-eclampsia.

Hipertensión crónica + preeclampsia sobreagregada.

Hipertensión gestacional.

Hipertensión transitoria.

Dentro de éstos, la preeclampsia es el más frecuente, y constituye la principal causa de muerte materna (25%) en las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud en México.¹³ En términos de prevención de una enfermedad, hablamos de 3 niveles entendidos de la siguiente forma:⁷

Prevención primaria entendida como aquellas acciones que se enfocan en evitar la presentación de una enfermedad, esto es posible cuando se conocen los factores causales y éstos pueden ser manipulados. Con respecto a la preeclampsia sólo conocemos aspectos fisiopatológicos y no etiológicos por lo que la única forma de intervenir es mediante la anticoncepción, sin embargo se conocen algunos factores de riesgo que nos permiten identificar a sub-poblaciones susceptibles.

Una de las teorías etiológicas supone a la preeclampsia como el resultado de una adaptación inmunológica defectuosa hacia antígenos paternos, esta teoría está apoyada por estudios en los que se confiere cierto valor protector a la exposición prolongada al semen previo al embarazo, todo a través de mecanismos no identificados, lo que explica en cierto grado la elevada prevalencia de pre-eclampsia en adolescentes embarazadas.¹⁷ En un estudio prospectivo⁸ que estudió la relación entre exposición al semen y pre-eclampsia, se determinó que el OR durante el primer año de exposición al semen varía de acuerdo con los meses de cohabitación: 0-4 meses OR 11.6, 5-8 meses OR 5.9 y para 8-12 meses con OR 4.2, por lo que exposiciones superiores a 12 meses suponen la optimización del desarrollo del embarazo.

Otro factor estudiado es la multiparidad, se ha observado una notable menor frecuencia de pre-eclampsia con antecedente de embarazo normal, sin embargo, esto se pierde con el cambio de pareja sexual, relacionando el desarrollo de preeclampsia a factores paternos, que de acuerdo a un estudio realizado en Noruega entre 1967 y 1992 incluyendo a toda su población, los padres que engendraron un embarazo con preeclampsia tiene casi el doble de riesgo (OR 1.8 CI 95% 1.2-2.6) de engendrar un segundo embarazo con preeclampsia inclusive en una mujer diferente. Este mismo estudio también des-

cribe la relación que existe entre la edad materna y el tiempo entre embarazos como factor de riesgo encontrando que el riesgo de pre-eclampsia para el segundo embarazo aumenta con la edad materna (1.3 por cada 5 años p < 0.0001) y el intervalo entre embarazos (1.5 por cada 5 años entre el primer y segundo embarazo p < 0.0001).⁹

La obesidad, es un factor de riesgo definido para desarrollar trastornos hipertensivos de la gestación incluyendo preeclampsia, en un estudio de cohorte realizado a 878,680 mujeres latinas se encontró relación entre el desarrollo de pre-eclampsia y el índice de masa corporal (IMC), con un aumento importante en la frecuencia de presentación (2.6% en mujeres con IMC < 19.8 y de 10.1% con IMC > 29);¹⁰ esta relación no se encuentra totalmente entendida, las posibles explicaciones suponen que la obesidad representa un aumento en la lesión por fricción endovascular debido al estado hiperdinámico asociado a la obesidad, dislipidemia y aumento de estrés oxidativo, y efectos hemodinámicos directos asociados a hiperinsulinemia (aumento en el tono simpático y en la reabsorción tubular de sodio) constante en pacientes obesos.^{11,12}

La **prevención secundaria** de una enfermedad tiene como objetivo intervenir en los procesos fisiopatológicos con el objetivo de interferir en este proceso antes de que se presente la enfermedad en su etapa clínica, esto requiere del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, la disponibilidad de métodos de diagnóstico temprano y de métodos de intervención y corrección clínica de estos mecanismos.⁷

Fisiopatológicamente el origen de la enfermedad se debe a una falta de penetración trofoblástica con una deficiente invasión de las arterias espirales del miometrio, los vasos útero-placentarios conservan sus propiedades de resistencia y no se adaptan a las necesidades de la unidad útero-placentaria por lo que aparece hipoxia e isquemia regional liberándose gran cantidad de células trofoblásticas y restos celulares por aumento de la apoptosis; ambos directamente tóxicos para el endotelio vascular. Durante este proceso, es constante la activación plaquetaria y de neutrófilos potenciando el daño endotelial. A su vez esta lesión produce un aumento en la permeabilidad vascular, trombosis plaquetaria y espasmo vascular.² Se ha documentado activación plaquetaria y del sistema de coagulación en las etapas tempranas preclínicas del desarrollo de la preeclampsia, esto resulta en una producción deficiente de prostaciclina vascular, un vasodilatador,

combinado con un aumento de la síntesis de tromboxano A2, un potente vasoconstrictor y activador de la agregación plaquetaria.¹⁸ Estas observaciones condujeron a la hipótesis de que los agentes anti-plaquetarios pueden prevenir o retrasar el desarrollo de preeclampsia o reducir su severidad y el desarrollo de efectos adversos.⁴

Se han desarrollado muchos estudios con el fin de identificar algún método de diagnóstico temprano del síndrome de pre-eclampsia, entre ellos la medición de TA durante el 2º trimestre, el aumento ponderal excesivo, niveles séricos de ácido úrico, identificación de proteinuria, niveles de α -feto proteína en suero materno (MSAfp) y de hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), niveles de hemoglobina, hematocrito y recuento plaquetario, ecografía Doppler de arteria uterina entre muchos otros, pero ya sea por su pobre sensibilidad o valor predictivo, ninguno se ha podido validar como un método estándar aplicable a cualquier población con verdadero carácter predictivo, permitiéndonos solamente identificar pacientes en riesgo; esto probablemente sea resultado del origen multifactorial de la pre-eclampsia. Actualmente los medios de intervención se han enfocado en los supuestos mecanismos fisiopatológicos, entre los que destacan tres que han sido sujetos de múltiples estudios en los últimos 10-15 años: la suplementación con calcio, aspirina a dosis bajas y la suplementación con aceite de pescado.⁷

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que la frecuencia de pre-eclampsia/eclampsia es inversamente proporcional a la ingesta de calcio en la dieta. En la última actualización Cochrane en suplementación con calcio se reveló una modesta disminución en el riesgo de pre-eclampsia (RR 0.72% CI 95% 0.60-0.86) este efecto fue mayor en pacientes con alto riesgo (0.22, 0.11-0.43) y en aquellas pacientes con ingesta basal de calcio en niveles sub-óptimos (0.22, 0.21-0.49), sin embargo, esta revisión mostró que la suplementación con calcio no mejora el pronóstico perinatal por lo que el máximo beneficio sea probablemente para poblaciones con ingesta pobre de calcio en la dieta disminuyendo el riesgo de pre-eclampsia cerca del término del embarazo.

Partiendo del imbalance prostaciclina/tromboxano A2 presente en las pacientes con preeclampsia,¹⁸ la suplementación en la dieta con ácidos grasos omega 3 ofrece la posibilidad de revertirla. Esto es posible mediante la inhibición competitiva del ácido docosahexaenoico y el ácido eicosapen-

taenoico compiten respectivamente con el ácido linoleico (precursor del ácido araquidónico) a nivel de los fosfolípidos de membrana; y con el ácido araquidónico directamente como sustrato para la ciclo-oxigenasa (COX) dando como resultado una producción disminuida de tromboxano A2 de baja actividad biológica a nivel plaquetario. A nivel endotelial la síntesis de prostaglandina I2 no se interrumpe en forma importante y al mismo tiempo se le suman los efectos biológicos de la prostaglandina I3 derivada del ácido eicosapentaenoico. Tomando en cuenta estos hallazgos Olsen y cols. desarrollaron un estudio multicéntrico,¹⁴ con el objetivo de determinar el beneficio de la suplementación con aceite de pescado como prevención de pre-eclampsia, observando que cuando ésta se realiza alrededor de la semana 20 de gestación en pacientes con antecedente de nacimiento pretérmino, restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU), hipertensión inducida por la gestación/preeclampsia y embarazos gemelares, solamente se redujo el riesgo de parto pretérmino de 33 a 21% (OR 54; CI 95% 0.30-98%) pero sin efecto en las otras variables estudiadas concluyendo que el aceite de pescado no es la solución.

En la última revisión Cochrane⁴ del 2004 la información agregada de ensayos clínicos utilizando aspirina a dosis bajas como profilaxis para preeclampsia demostró una reducción en el riesgo de presentación de la misma comparada contra placebo o ningún medicamento. Otros estudios que incluyeron mujeres con factores de riesgo elevados para pre-eclampsia se observó que existe una reducción en el riesgo de desarrollar preeclampsia del 14% (RR 86% CI 95% 0.76-0.96).⁶ Esto apoya resultados previos¹⁶ que además apuntaban efectos benéficos adicionales reduciendo el riesgo de parto pretérmino y muerte fetal/neonatal, favoreciendo su uso principalmente en pacientes con factores de riesgo alto. Sin embargo aún existe debate entre la dosis óptima y el momento adecuado para iniciar el tratamiento. Es lógico pensar que para prevenir la preeclampsia el tratamiento debe iniciar antes de que la invasión trofoblástica sea completa (antes de la semana 16) La mayoría de los estudios han utilizado dosis de 75 mg de aspirina (dosis bajas) y no se recomiendan dosis mayores a esto o su utilización antes de la semana 12 hasta que exista mayor información con respecto a su seguridad.¹⁵

El dipiridamol es un medicamento del cual aún no se conoce totalmente su mecanismo de acción, pero con efectos *in vivo* e *in vitro* que pudieran in-

tervenir en los mecanismos fisiopatológicos ya conocidos de la pre-eclampsia. El dipiridamol inhibe el transportador de nucleótido responsable de la recaptura de la adenosina, (un potente vasodilatador endógeno con efectos inhibitorios en la activación plaquetaria), resultando en mayores niveles extracelulares de ésta, potenciando los efectos cardiovasculares de adenosina hasta 4 veces cuando se administra dipiridamol en forma sistémica. Estudios recientes *in vitro* han demostrado que algunas enzimas fosfodiesterasas (PDE) responsables de la hidrólisis de AMPc son sensibles a dipiridamol abriendo la posibilidad de que el compuesto potencie los efectos de adenosina no sólo inhibiendo su recaptura sino también favoreciendo sus efectos dependientes de AMPc, así como también favorezca los efectos de otras sustancias como prostaciclina que involucran al AMPc en su metabolismo. Dipiridamol es un potente inhibidor de las fosfodiesterasas responsables de la hidrólisis de GMPC, por lo que es probable que actúe potenciando los efectos de óxido nítrico (ON) un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. A nivel plaquetario dipiridamol inhibe *in vitro* a la PDE5 por lo que no se puede descartar la posibilidad de que module las vías metabólicas del ON a nivel plaquetario de forma más eficiente de lo que hace a nivel vascular.¹ *In vitro* dipiridamol demostró capacidad para inhibir la síntesis de productos de genes inflamatorios producidos en los agregados de plaquetas y monocitos⁵ similares a los observados a nivel del lecho placentario traduciendo activación plaquetaria y endotelial, y en forma indirecta la producción de interleucinas y TNF- α , ambos implicados en procesos fisiopatológicos característicos de la pre-eclampsia.¹⁸ El dipiridamol administrado VO en dosis de 150-225 mg/día en dosis fraccionadas cada 6-8 hrs. presenta efectos vasodilatadores, se considera que el dipiridamol es un medicamento seguro para su uso en el embarazo con una clasificación B de la FDA con un paso pobre a través de la membrana placentaria.

Actualmente el desconocimiento de la etiología de la pre-eclampsia no ha permitido desarrollar una estrategia terapéutica efectiva para su tratamiento y prevención. El conocimiento de ciertos factores involucrados en su fisiopatología nos permiten intervenir con fármacos que por su mecanismo de acción pudieran modificar la severidad del cuadro hipertensivo y proteinuria característicos de la entidad conocida como preeclampsia, así como retratar o prevenir algunas de sus complicaciones.

El objetivo de presentar este caso clínico es mostrar los efectos clínicos observados con dipiridamol en una mujer con dos pérdidas perinatales, preeclampsia recurrente y síndrome anti-fosfolípido y con resultados favorables para el binomio.

PACIENTES Y METODOLOGÍA

El presente trabajo se realiza siguiendo el diseño de caso clínico con una paciente tratada en la unidad de investigación del Hospital Materno Perinatal, del Instituto de Salud del Estado de México, la paciente fue valorada desde antes del embarazo y se siguió durante toda la gestación hasta la terminación del mismo en las instalaciones de la unidad hospitalaria antes señala.

- Se realizaron pruebas basales bioquímicas y citométricas en sangre además de los estudios ultrasonográficos y de bioimpedancia al ingreso del estudio y en forma periódica una vez por trimestre, de acuerdo a la evolución y con la frecuencia que se consideró necesario.

Se registraron, a partir de la visita de ingreso al estudio y hasta su conclusión, las características somatométricas de la paciente incluyendo:

- Peso
- Talla
- Índice de masa corporal (únicamente en el primer contacto)
- Tensión arterial en posición sentada al inicio y al final de la consulta con esfigmomanómetro tomando el 5º ruido de Korotkoff como presión diastólica.

Las visitas se realizaron cada 4 semanas hasta la semana 28 a partir de ésta se citó a la paciente cada 2 semanas hasta la semana 36 a partir de ésta cada semana. Se utilizó estadística descriptiva expresada con medidas de tendencia central y dispersión, incluyendo gráficas de desempeño.

CASO CLÍNICO

Femenino 39 años, casada profesionista, trabaja en servicio público.

AHF: carga genética para diabetes e hipertensión por rama materna.

APNP: alergia a quinolonas GS y Rh 0 positiva

APP: varicela en la infancia

AGO: menarca a los 13 años, ciclo 28-30 x 3 dismenorrea leve, vida sexual a los 26 años gesta

III, para I, cesárea I (mortinatos) por preeclampsia severa y síndrome antifosfolípido

Padecimiento actual: tercera gestación que evolucionó con preeclampsia recurrente manifestada desde las 25 semanas, tratada desde su inicio con dipiridamol a razón de 75 mg. Desarrolló restricción del crecimiento intrauterino y elevación de anticuerpos antifosfolípido del tipo IgM.

RESULTADOS

Se interrumpió vía abdominal a las 37 semanas; una vez observados los datos de madurez fetal me-

diante ultrasonografía, se obtiene un recién nacido femenino con peso de 1,720 g 40 cm de talla, con calificación de Apgar 8-9 que evolucionó satisfactoriamente sin requerir apoyo ventilatorio mecánico.

En las *figuras 1, 2, 3 y 4* podemos observar el comportamiento hemodinámico y en forma indirecta evaluamos el efecto del dipiridamol, gasto cardíaco se incrementa en el primer trimestre y como disminuye paulatinamente para mantenerse durante segundo y tercer trimestre, la *figura 2* muestra la presión arterial media que se incrementa a partir de la semana 25 y posteriormente se mantiene estable, lo mismo observamos en la *figura 3* que reflejan

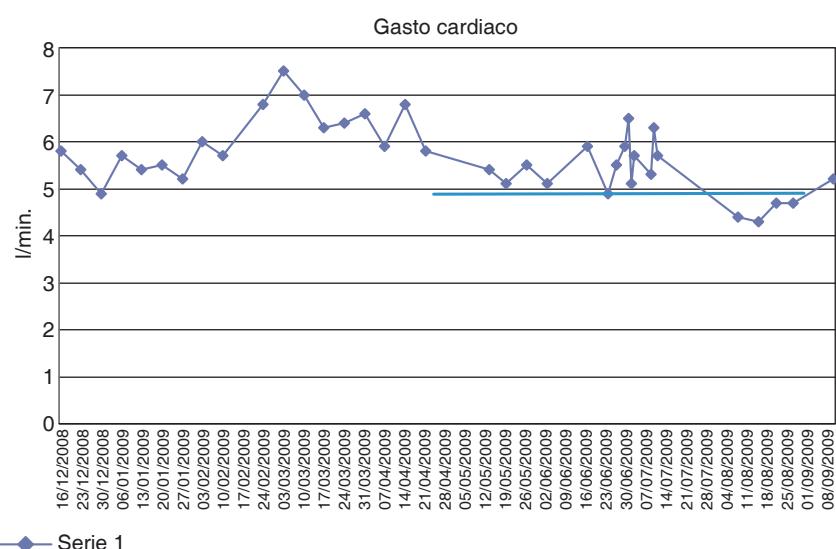


Figura 1. Gráfica de gasto cardíaco.

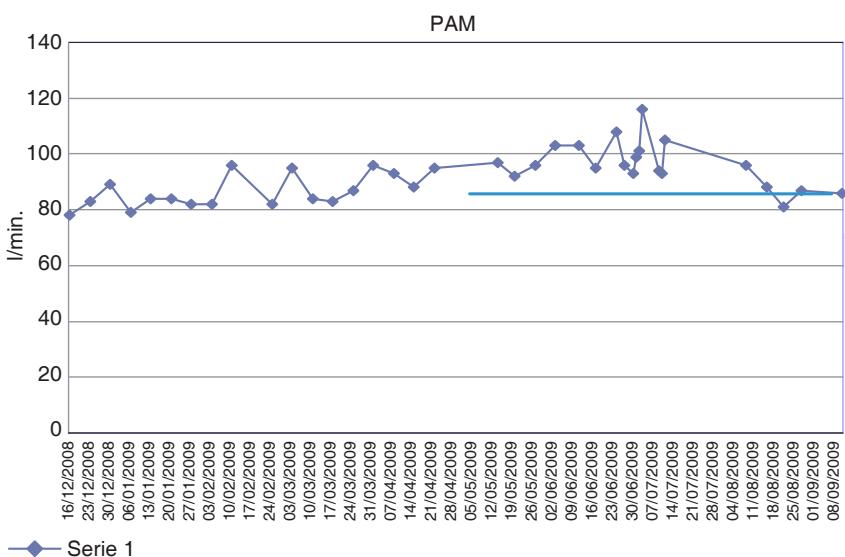


Figura 2. Gráfica de presión arterial media.

el moderado incremento en resistencia vasculares sistémicas (efecto del dipiridamol) y la presión sistólica y diastólica, representados en la figura 4.

DISCUSIÓN

El uso del dipiridamol en preeclampsia es una aportación de Díaz de León y cols, desde la década de los años setenta, donde se hace hincapié de los efectos observados inicialmente en la función renal y posteriormente en mejorar la perfusión a nivel multiorgánico teniendo como común denominador el síndrome de respuesta inflamatorio sistémico,¹⁹⁻²⁶ inclusive se menciona como parte del tratamiento de la serie de 79 casos de «anemia hemolítica microangiopática en toxemia severa» publicado en México²⁷ unos meses después Westein et al, publica 29 casos

con el acrónimo de HELLP,²⁸ siguiendo estas observaciones el dipiridamol está incluido en el protocolo TOLUCA,²² como parte del arsenal terapéutico que ha contribuido a disminuir la mortalidad materna en las unidades de cuidados intensivos obstétricas de hospitales en el Estado de México.²⁹ La asociación de preeclampsia con síndrome antifosfolípido en nuestro medio también ha sido reportada por nuestro grupo de trabajo^{30,31} y la utilidad de la bioimpedancia torácica en embarazo, así como en preeclampsia severa^{32,34} El caso presentado es un ejemplo de muchos otros que se han beneficiado con el uso de este fármaco, que consideramos tiene un efecto farmacológico sobre las resistencias vasculares, y que clínicamente observamos el impacto con mejoría de las condiciones generales y con resultados satisfactorios en el binomio.

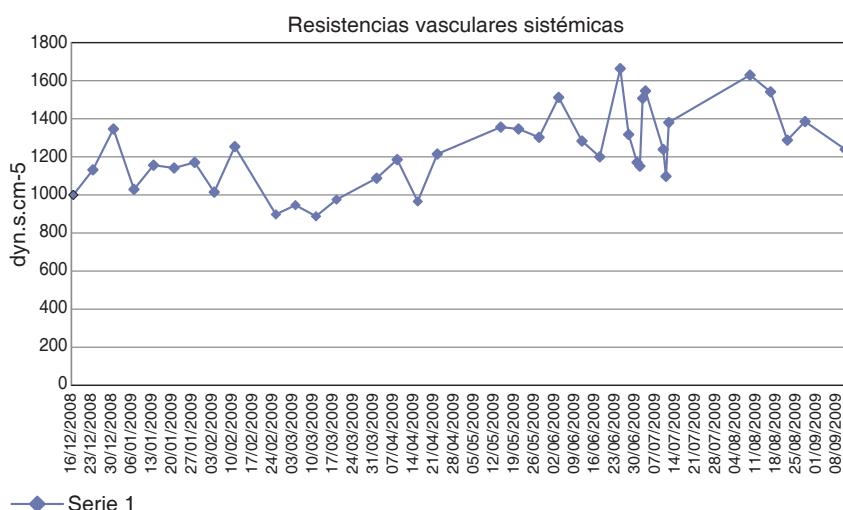


Figura 3. Resistencias vasculares sistémicas.

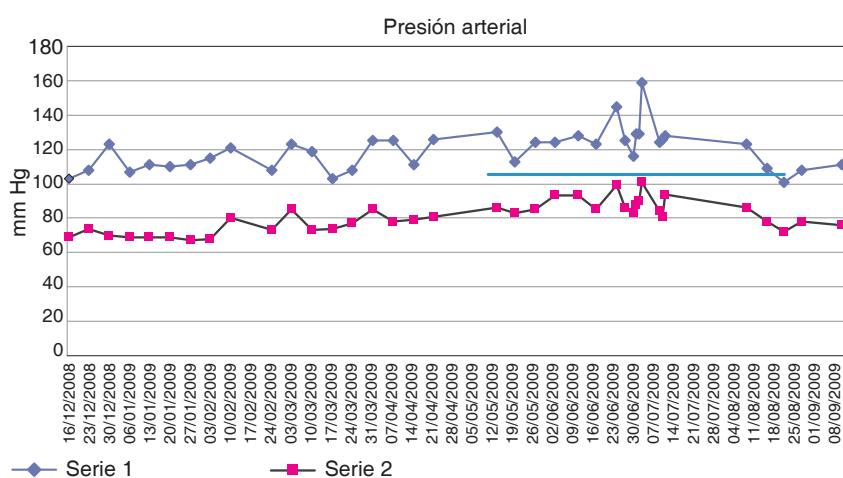


Figura 4. Gráfica de presión sistólica y diastólica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gamboa A, Abraham R, et al. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipyridamole. *Stroke* 2005;36:2170-2175.
2. Zamorski MA, Green LA. Preeclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Fam Pract* 2001;3:2.
3. Seventh report of the joint committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
4. The perinatal antiplatelet review of international studies (PARIS). Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia and its consequences an systematic review and individual patient data meta-analysis. *BMC Pregnancy and childbirth* 2005;5:7.
5. Weyrich AS, Denis MM, Kuhlmann-Eyre JR, Specer ED et al. Dipyridamole selectively inhibits inflammatory gene expression in monocyte-platelet aggregates. *Circulation* 2005;111:633-642.
6. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;101:1319-1332.
7. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:209-15.
8. Robillard PY, Hulsey TC, Perianin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994;344:973-75.
9. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia. *BMJ* 1998;316:1343-47.
10. Conde-Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:75-83.
11. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:978-84.
12. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359-75.
13. Mortalidad materna y perinatal. Acciones para su reducción. Cifras y hechos, 1989-1994, México: Secretaría de Salud 1995.
14. Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:382-95.
15. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of preeclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001;322:329-33.
16. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. *Antiplatelet agents and pre-eclampsia* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford, Uptade Software, 2000.
17. Martí JJ, Hermann U. Immunogestosis: a new etiologic concept of "essential" EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:489-93.
18. Carbillon L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:574-81. Principio del formulario.
19. Ronces VR, Díaz de León PM, Torres ZM. La coagulación intravascular en la patología renal. *Med Klin* 1972;129:36-39.
20. Díaz de León PM, et al. Necrólisis epidérmica tóxica. Avance terapéutico. *Arch Invest Med* 1973;2:153-158.
21. Díaz de León PM, Exaire EME, Ronces VR, Pizuto CHI. Glomerulonefritis rápidamente progresiva tratada con anticoagulantes y antitrombóticos. *Boletín Med IMSS* 1975;2:49-54
22. Díaz de León PM, Espinosa MLM, López Llera MM, Rubio LG. Coagulación intravascular e insuficiencia renal aguda en el choque séptico. Tratamiento con antitrombóticos. *Rev Mex Anest Ter Int* 1975;6:583-590.
23. Díaz de León PM, Kabli AA, Espinosa MLM, Vázquez MS. Evaluación del uso profiláctico del dipyridamol en obstetricia. *Ginec Obstet Mex* 1977;253:309-314.
24. Díaz de León PM, Espinoza MLM, Martínez GM, Conde MI. Antitrombóticos en el choque séptico en obstetricia. *Rev Med Anest* 1978;4:259-264.
25. Díaz de León PM, López Llera MM, Espinosa MLM, Rubio LG. Medicación antitrombótica en el tratamiento de insuficiencia renal aguda en la toxemia del embarazo. *Arch Invest Med Mex* 1980;11:9-19.
26. Díaz de León PM, Vargas SLB, Espinosa MML, Martínez GM. Insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica y trombocitopenia en toxemia del embarazo. *Nefrología Mexicana* 1981;5:13.
27. Espinosa MML, Díaz de León PM, Yañez MI, Neninger CHJH, Colmenares MI. Microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular en la toxemia. *Rev Med IMSS (Méx.)* 1982;20:35.
28. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159.
29. Briones GJC, Díaz de León PM, Gómez BTE, Ávila EF, Briones VCG, Urrutia TF. Protocolo de manejo en la pre-eclampsia eclampsia. Estudio comparativo. *Cir Ciruj* 1999;67:4-10.
30. Briones GJC, Gómez BTE, Ávila EF, Díaz de León PM. Experiencia TOLUCA en preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj* 2005;73:101-105.
31. Briones GJC, Díaz de León PM, Irigoyen CL, Martínez BL, Briones VCG, Urrutia TF. Anticuerpos anticardiolipina en la preeclampsia/eclampsia. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 1997;11(6):194-196.
32. Briones GJC, Díaz de León PM, Barrios PE, Salazar EJD. Anticuerpo antifosfolípido IgM en preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj* 2003;71:449-454.
33. Meneses CJ, Díaz de León PM, Moreno SAA, González DJI, Amezola CMA, Jiménez AEP, García CG, Salinas EA, Briones GJC. Medición de valores hemodinámicos en embarazo normoevolutivo y puerperio fisiológico inmediato por bioimpedancia torácica. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2007;21(3):149-153.
34. Meneses CJ, Moreno SAA, González DJI, Díaz de León PM, Rodríguez RM, Castorena AR, García CG, Mendoza AMA, Briones GJC. Medición hemodinámica en preeclampsia severa. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2008;22(1):10-14.

Correspondencia:

Acad. Dr. Jesús Carlos Briones Garduño
drcharlosbriones@hotmail.com