



ORIGINAL

Modificaciones del flujo sanguíneo de las arterias uterina, umbilical y cerebral media fetal en preeclámpticas tratadas con parches de nitroglicerina

E. Reyna*, M. Guerra, J. Mejía, N. Reyna, D. Torres, J. Santos, J. Perozo, M. Colmenares y O. Delgado

Servicio de Obstetricia-Maternidad "Dr. Nerio Beloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela

Recibido el 21 de febrero de 2009; aceptado el 15 de abril de 2009

Disponible en Internet el 27 de septiembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Preeclampsia;
Nitroglicerina;
Flujo sanguíneo;
Ecografía Doppler

KEYWORDS

Preeclampsia;
Nitroglycerin;
Blood Flow;
Doppler ultrasound

Resumen

Objetivo: Identificar las modificaciones del flujo sanguíneo de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal en preeclámpticas tratadas con parches de nitroglicerina.

Método: La muestra fue de 31 embarazadas preeclámpticas nulíparas con embarazos de más de 25 semanas que acudieron a la emergencia obstétrica del Hospital Central "Dr. Urquinaona". Se midieron el índice de pulsatilidad, el índice de resistencia y la relación del flujo sanguíneo sistólico/diastólico de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal antes del tratamiento, a las 24 y a las 48 h después de éste. El tratamiento fue con parches transdérmicos de nitroglicerina de 5 mg, aplicado en la región torácica anterior o lumbar de las pacientes por un período de 12 h, por un tiempo total de 48 h.

Resultados: Se observó que el índice de pulsatilidad, el índice de resistencia y la relación de flujo sistólico/diastólico presentaron disminuciones significativas posteriores al uso de los parches de nitroglicerina ($p < 0,05$). Con respecto a la arteria umbilical y cerebral media fetal, no se observaron modificaciones significativas a las 24 y 48 h al compararlo con los valores iniciales ($p = ns$). No se reportaron efectos adversos.

Conclusión: Existe disminución en la resistencia al flujo sanguíneo en las arterias uterinas de las preeclámpticas tratadas con parches de nitroglicerina sin producir modificaciones significativas en la arteria umbilical y cerebral media fetal.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Blood flow modifications of uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries in preeclamptic patients treated with nitroglycerin patches

Abstract

Objective: To identify modifications in blood flow in uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries in preeclamptic patients treated with nitroglycerin patches.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna).

Method: The sample consisted of 31 preeclamptic nulliparous patients with pregnancies of more than 25 weeks who attended the obstetric emergency service at the Dr. Urquinaona Central Hospital. The pulsatility index, resistance index and systolic/diastolic blood flow ratio of uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries were measured before treatment and after 24 and 48 h of treatment administration. Treatment consisted of 5 mg transdermal nitroglycerin patches, applied in the anterior thoracic and lumbar region of patients for 12 h (total time of 48 h).

Results: The pulsatility index, resistance index and systolic/diastolic blood flow ratio significantly decreased after the use of nitroglycerin patches ($p < 0.05$). There were no significant modifications in the umbilical and fetal middle cerebral arteries at 24 and 48 h when compared with initial values ($p = ns$). There were no adverse effects.

Conclusion: Nitroglycerin patches decreased resistance to blood flow in the uterine arteries of preeclamptic patients without producing significant modifications in the umbilical and fetal middle cerebral arteries.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La preeclampsia es un trastorno multisistémico, que involucra al hígado, a los riñones, al cerebro y a la placenta. Afecta del 2 al 8% de los embarazos¹ y está asociado con un incremento substancial de la morbimortalidad, tanto materna como fetal². Las complicaciones para la madre pueden incluir eclampsia, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal o hepática y alteraciones de la coagulación. Y las complicaciones del feto incluyen restricción del crecimiento intrauterino y parto pretérmino.

La causa es desconocida, pero existen teorías que proponen que el origen es la disminución del flujo sanguíneo hacia la placenta que lleva a la disfunción de las células endoteliales, posiblemente como resultado del estrés oxidativo³. La disfunción endotelial provoca vasoconstricción generalizada, activación plaquetaria, trombosis y disminución del volumen plasmático, con posterior reducción del flujo sanguíneo a múltiples órganos⁴. El hallazgo principal fisiopatológico de la preeclampsia es la alteración de la vasodilatación de los vasos maternos, mediado por diferentes compuestos que se producen en el endotelio⁵.

El óxido nítrico es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria⁶. Es producido por las líneas celulares endoteliales de los vasos, a partir del aminoácido L-arginina, por acción de un grupo de enzimas llamadas sintetasa de óxido nítrico. Inmediatamente difunden a través de las células musculares lisas adyacentes e incrementa al segundo mensajero, guanosín monofosfato cíclico, produciendo relajación del músculo liso. Se ha encontrado disminución de las concentraciones de L-arginina y de la actividad de la sintetasa de óxido nítrico en la placenta de las preeclámpticas⁷. Los datos en roedores muestran que la inhibición crónica de la síntesis de óxido nítrico lleva hipertensión, retardo del crecimiento intrauterino y trombocitopenia⁸, por lo que la deficiencia de la producción de óxido nítrico puede ser un factor de importancia en la preeclampsia².

La resistencia vascular útero-placentaria, determinada por el método de ecografía Doppler, está incrementada en la preeclampsia, pero no es afectada por el tratamiento antihipertensivo convencional^{9,10}. Algunos datos indican que la administración de nitroglicerina sublingual o intravenosa¹¹,

un donador de óxido nítrico, causa vasodilatación en la circulación umbilical. Las drogas que pueden ser convertidas por el organismo en óxido nítrico (conocidas como donantes de óxido nítrico) están ampliamente disponibles y han sido utilizadas por años como agentes terapéuticos en enfermedades cardiovasculares como la angina y la hipertensión¹². Éstos pueden ser administrados por diferentes vías como tabletas orales o sublinguales, parches transdérmicos o infusión endovenosa. Se puede desarrollar tolerancia rápidamente, con disminución de los efectos terapéuticos, pero esto se minimiza con una administración intermitente y cuidadosa. Los efectos adversos comunes incluyen cefalea, calorones, hipotensión postural e irritación local con los parches¹³.

El objetivo de la investigación fue identificar las modificaciones del flujo sanguíneo de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal en pacientes preeclámpticas tratadas con parches de nitroglicerina.

Material y métodos

La muestra fue de 31 embarazadas preeclámpticas nulíparas y con embarazos de más de 25 semanas que acudieron a la emergencia obstétrica. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes. Se excluyeron las pacientes con hipertensión crónica, diabetes mellitus pregestacional o gestacional y enfermedades sistémicas crónicas. Las pacientes que necesitaron interrupción inmediata del embarazo o algún medicamento adicional para el tratamiento de la preeclampsia también fueron excluidas del estudio. La preeclampsia se definió como presión arterial mayor de 140/90 mmHg en dos o más ocasiones con 4 h de diferencia entre las mediciones después de la vigésima semana de gestación, con proteinuria de más de dos cruces, en dos ocasiones diferentes con 6 h de diferencia. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 min de descanso.

Todas las pacientes fueron hospitalizadas y se realizó la ecografía antes del uso del fármaco. Se analizaron el flujo sanguíneo de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal. Se midieron el índice de pulsatilidad, el índice de resistencia y la relación del flujo sanguíneo sistólico/diastólico de cada una de las arterias. El tratamiento

Tabla 1 Características generales

	(n=31)
Edad materna (años)	21,77 ± 3,07
Edad gestacional (semanas)	34,23 ± 1,85
Presión arterial sistólica (mmHg)	147,06 ± 11,49
Presión arterial diastólica (mmHg)	110,10 ± 7,00

fue con parches transdérmicos de nitroglicerina de 5 mg, aplicado en la región torácica anterior o lumbar de las pacientes por un período de 12 h, por un tiempo total de 48 h (un total de 4 parches). Después de 24 y de 48 h del inicio del tratamiento, se repitieron las mediciones ecográficas midiendo los mismos parámetros. Los efectos adversos (cefalea, hipotensión, taquicardia, rubor, mareos, náuseas y vómitos) fueron valorados por los informes del paciente u observados por el investigador.

Los datos se muestran como promedio ± desviación estándar. Se comparó al grupo de las preeclámpticas antes y después de 24 y 48 h de tratamiento en cada una de las mediciones Doppler, en las cuales se utilizó la prueba de análisis de la varianza con postest de Dunnett y se utilizaron como mediciones controles aquellas obtenidas antes de la administración del fármaco. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

En la **tabla 1** se muestran las características generales de las 31 preeclámpticas seleccionadas para la investigación.

En la **tabla 2** se muestran los promedios de las mediciones hemodinámicas con ecografía Doppler antes y después de la administración de los parches de nitroglicerina en las pacientes. Al analizar las mediciones de las arterias uterinas, se observó que el índice de pulsatilidad inicial fue de $1,105 \pm 0,021$, encontrándose una disminución progresiva a las 24 y a las 48 h hasta llegar a $0,952 \pm 0,014$. Esta dismi-

nución se consideró estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Con respecto al índice de resistencia se observó un valor inicial de $0,624 \pm 0,055$, observándose una disminución significativa hasta $0,576 \pm 0,068$ luego de 48 h de tratamiento. Esta disminución también fue considerada estadísticamente significativa ($p < 0,05$). En cuanto a la relación de flujo sistólico/diastólico inicial fue de $2,719 \pm 0,273$, observándose una disminución significativa posterior a 48 h de tratamiento hasta $2,279 \pm 0,242$ ($p < 0,05$).

Con respecto a la arteria umbilical y cerebral media fetal (**tabla 2**), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el índice de pulsatilidad, el índice de resistencia y la relación de flujo sistólico/diastólico entre los dos periodos de tratamiento y los valores promedio iniciales ($p = ns$).

No se reportaron efectos adversos durante el uso de los parches de nitroglicerina en las pacientes tratadas.

Discusión

Los resultados de esta investigación demuestran que los parches de nitroglicerina producen una reducción significativa en las mediciones del índice de pulsatilidad, el índice de resistencia y la relación del flujo sanguíneo sistólico/diastólico de la arteria uterina a partir de las 24 h de uso, sin producir modificaciones en los parámetros de las arterias umbilical y cerebral media fetal. Los resultados de este estudio son apoyados por estudios previos en cultivos de células de arterias de preeclámpticas realizados in vitro¹⁴.

Las variaciones en la resistencia de las arterias maternas, y en especial las miometriales, durante el embarazo demuestran ser importantes para la función placentaria normal. Debido a que las arterias espirales se transforman en vasos de conducción por la invasión trofoblástica durante la placentación, es probable que el control de la perfusión placentaria pueda ser a un nivel más alto del árbol vascular¹⁵. Se ha sugerido que la relajación dependiente del endotelio en la preeclampsia está disminuida y que esto puede alterar la perfusión placentaria¹⁶. Sin embargo, se ha indicado

Tabla 2 Promedio de las mediciones hemodinámicas en las preeclámpticas de las diferentes arterias antes y después del tratamiento

(n=31)	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	
	Inicial	24 h	48 h
Arterias uterinas			
Índice de pulsatilidad	1,105 ± 0,021	0,981 ± 0,008*	0,952 ± 0,014*
Índice de resistencia	0,624 ± 0,055	0,597 ± 0,063*	0,576 ± 0,068*
Relación de flujo S/D	2,719 ± 0,273	2,472 ± 0,221*	2,279 ± 0,242*
Arteria umbilical			
Índice de pulsatilidad	1,331 ± 0,203	1,349 ± 0,271	1,255 ± 0,228
Índice de resistencia	0,695 ± 0,058	0,710 ± 0,059	0,714 ± 0,070
Relación de flujo S/D	3,019 ± 0,280	2,979 ± 0,334	3,050 ± 0,351
Arteria cerebral media fetal			
Índice de pulsatilidad	1,189 ± 0,122	1,188 ± 0,120	1,170 ± 0,057
Índice de resistencia	0,657 ± 0,059	0,682 ± 0,061	0,676 ± 0,049
Relación de flujo S/D	3,399 ± 0,378	3,278 ± 0,446	3,261 ± 0,401

* $p < 0,05$.

que la disminución de la reactividad vascular en las arterias maternas no es completamente responsable de la reducción del flujo placentario¹⁷.

De acuerdo con los complejos efectos del óxido nítrico, los parches de nitroglicerina han sido utilizados en forma exitosa como agentes tocolíticos en mujeres con riesgo de parto pretérmino¹⁸. Posterior a la administración transdérmica de nitroglicerina, las concentraciones plasmáticas parecen mantenerse por más de 24 h con gran variabilidad entre los individuos tratados¹⁹. Los datos de estudios en animales no pueden ser transpolado a humanos, ya que la metabolización del sustrato no es sólo dependiente de la edad, sino también de la especie^{20,21}. El glicerol-trinitrato (el medicamento base en los parches de nitroglicerina) es metabolizado a 1,2 o a 1,3 gliceril-dinitrato por hidrólisis reductiva y oxidación del glutatión con liberación de dióxido de nitrógeno. Este proceso depende de la concentración de glutatión reducido como sustrato y sobre la actividad de los subtipos de la enzima glutatión-S-transferasa¹².

Una variedad de estudios ha demostrado los efectos de los donadores de óxido nítrico sobre el flujo sanguíneo uterino y fetal²²⁻²⁴, pero estos estudios son difícilmente comparables entre sí; se han utilizado diferentes tipos de fármacos, por diferentes vías, tiempos de medición diferentes y algunos estudios han incluido pacientes preeclámpticas con fetos con y sin restricción del crecimiento intrauterino.

Beinder et al²⁵ reportaron una disminución significativa en la actividad de la sintetasa de óxido nítrico en el lecho úteroplacentario, mientras que la resistencia del flujo sanguíneo en las arterias uterinas estaba elevado en comparación con los controles. Los datos de esa investigación demuestran que la alteración en las ondas de las arterias uterinas de las preeclámpticas corresponde a una disminución de la actividad de la sintetasa de óxido nítrico en el lecho úteroplacentario. Di Iorio et al²⁶ han descrito formas de flujo uterino patológicas que son análogas a las observadas en los embarazos con concentraciones bajas de óxido nítrico en el líquido amniótico. Esta deficiencia puede ser corregida y se puede lograr una modificación positiva en el índice de resistencia con la administración de nitroglicerina transdérmica. Se ha propuesto que mientras mayor es la resistencia vascular, mayor será la vasodilatación²⁷.

Al analizar los estudios que describen el flujo sanguíneo en la arteria umbilical en embarazadas sanas con índices de resistencia y pulsatilidad en rangos normales, Luzi et al²⁸ no encontraron modificaciones en el índice de pulsatilidad después de la administración de glicerol-trinitrato sublingual en el grupo control o en las pacientes con amenaza de parto pretérmino con valores iniciales normales de resistencia y pulsatilidad. Grunenwald et al¹¹ encontraron que la disminución en el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical era más marcado en las pacientes con índice de pulsatilidad de la arteria umbilical anormalmente alto antes de la infusión de la nitroglicerina que en aquellas que tenían índices de pulsatilidad normales. Algunos autores reportan la ausencia de este efecto²⁹, mientras que otros han indicado una disminución de la resistencia y la pulsatilidad de la arteria umbilical^{12,30}. En caso de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, los resultados son contradictorios.

Izumi et al³¹ encontraron que el óxido nítrico de las células endoteliales activa la guanilatociclasa para producir guanósín monofosfato cíclico, el cual relaja el tejido umbi-

linal, quizás como resultado de la activación del sistema de extrusión del calcio. Aunque existe evidencia de que el óxido nítrico contribuye a la vasorelajación de la arteria umbilical, los resultados de esta investigación apoyan la hipótesis de que la administración externa de nitroglicerina no produce modificaciones en el flujo de la arteria umbilical. La posible explicación para este hallazgo podría ser por: a) los vasos, en condiciones fisiológicas, con el endotelio intacto y con alteración en la producción de óxido nítrico, no reaccionan a la administración de nitroglicerina externa con mayor dilatación, y b) la sensibilidad de la arteria umbilical humana al óxido nítrico es menor que las de los vasos coriónicos¹².

Al igual que lo reportado por investigaciones previas, los índices hemodinámicos de la arteria cerebral media fetal no son afectados por el uso de nitroglicerina transdérmica, indicando que el tono vascular cerebral no es dependiente de la administración externa de óxido nítrico³². Los cambios en el índice de pulsatilidad y en la relación de flujo sistólico/diastólico fueron muy leves, pero no significativos y permanecieron alrededor de los valores iniciales.

Los resultados de esta investigación aportan evidencias sobre el efecto de los parches de nitroglicerina en la reducción del índice de resistencia de la arteria uterina. La marcada reducción en la relación índice de pulsatilidad de las arterias uterinas/índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media fetal durante el tratamiento con los parches de nitroglicerina puede sugerir que el fármaco mejora la circulación fetoplacentaria. Sin embargo, los cambios en el índice de resistencia en la cerebral media fetal no fueron significativos en este estudio. Se ha propuesto que algunos donadores de óxido nítrico (en especial el isosorbide) pueden normalizar el índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media fetal en algunas preeclámpticas mejorando la circulación uterina y placentaria, sin producir efectos directos sobre la arteria cerebral media fetal³³.

El efecto benéfico del uso de los parches de nitroglicerina en las pacientes preeclámpticas y, en general, aquellas pacientes con compromiso de la circulación fetoplacentaria se puede basar en la relajación vascular, como se observó en las mediciones del índice de resistencia, el índice de pulsatilidad y la relación del flujo sistólico/diastólico de la arteria uterina y probablemente facilitado por la relajación de la musculatura uterina¹⁸. Sumado a esto, la nitroglicerina puede tomar la función de las células endoteliales, la principal fuente de óxido nítrico, que se encuentran alteradas en la preeclampsia. Los donadores de óxido nítrico pueden rescatar o sustituir la síntesis de óxido nítrico en los vasos de las pacientes. Otro efecto de la nitroglicerina es la relajación que produce sobre el miometrio¹². En ocasiones la ligera contractilidad del miometrio complica la preeclampsia. Las contracciones uterinas causan compresión directa del cordón umbilical y alteración crónica de la circulación fetoplacentaria.

Otro potencial efecto de los parches de nitroglicerina es la prevención de la formación de microtrombos en la circulación fetoplacentaria. Se conoce que la activación plaquetaria ocurre en embarazos sin complicaciones y es aún más pronunciada en la preeclampsia. Se conoce que el óxido nítrico inhibe la activación plaquetaria y la adhesión de los leucocitos a la superficie endotelial³⁴, por lo cual puede prevenir la trombosis en madres preeclámpticas y en los fetos, a pesar de la alta viscosidad y alto nivel de hematocrito³⁵.

Existen informes de que el tratamiento con parches de nitroglicerina producen un mejor control de la administración que el tratamiento oral, debido a que los parches pueden ser fácilmente removidos cuando se observan efectos adversos. La administración transdérmica también puede presentar ventajas con relación a la actividad física y al costo comparado con el uso de fármacos intravenosos²².

No se observaron efectos adversos con el uso de los parches de nitroglicerina. A diferencia de otros fármacos, la liberación continua de dosis bajas desde el parche puede limitar los efectos adversos agudos como la hipotensión, la cual causaría un flujo insuficiente hacia el útero y posterior sufrimiento fetal^{34,35}. Sin embargo, es posible que los donadores de óxido nítrico puedan producir una tendencia hacia la aparición de sangrado o hemorragias y acelerar la producción de peroxinitritos, un potente oxidante formado de la reacción del óxido nítrico con el anión superóxido, lo cual llevaría a lesión del tejido placentario³⁶. Los donadores de óxido nítrico también pueden causar alteraciones en la contractilidad uterina durante el parto y el puerperio¹⁸.

Se concluye que el uso de los parches de nitroglicerina produce una reducción significativa en el índice de pulsatilidad, el índice de resistencia y la relación de flujo sistólico/diastólico después de su uso, sin producir modificaciones significativas en los índices y la relación de la arteria umbilical y cerebral media fetal.

Bibliografía

- Wallis A, Saftlas A, Hsia J, Atrash H. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. *Am J Hypertens*. 2008;21:521–6.
- Morris N, Sooranna S, Lecomte J, Poston L, Ramsey B, Peason J, et al. Nitric oxide synthase activities in placental tissue from normotensive, preeclamptic, and growth retarded fetuses. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102:711–4.
- Gomez O, Martínez J, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:490–4.
- Papageorghiou A, Roberts N. Uterine artery Doppler screening for adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17:584–90.
- Contreras F, Martínez J, Fouilloux C, Colmenares Y, Guevarra E, Torres D, et al. Endotelio y trastornos hipertensivos en el embarazo. *Rev Fac Med (Caracas)*. 2002;25:121–9.
- Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *NEJM*. 1993;329:2002–12.
- Noris M, Todeschini M, Cassis P, Pasta F, Cappellini A, Bonazola S, et al. L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension*. 2004;43:614–22.
- Silver R, Kupferminc M, Russell T, Adler L, Mullen T, Caplan M. Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:1013–7.
- Yu C, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaidis K. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: Relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:310–3.
- Quintero J, Villamediana J, Paravisini I, Brito J, Cadena L. Velocimetría doppler de la arteria uterina como factor de predicción de preeclampsia y crecimiento fetal restringido. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2002;62:153–9.
- Grunewald C, Kublickas M, Carlström K, Lunell N, Nisell H. Effects of nitroglycerin on the uterine and umbilical circulation in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1995;86:600–4.
- Makino Y, Izumi H, Makino I, Shirakawa K. The effect of nitric oxide on uterine and umbilical artery flow velocity waveform in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Med*. 1997;73:139–43.
- Meher S, Duley L. Interventions for prevention of preeclampsia and its consequences: Generic protocol. *Cochrane Datab System Rev*. 2007;2:57–78.
- Münzel T. Recent findings on nitrates: Their action, bioactivation and development of tolerance. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133:2277–82.
- Ramsay B, De Belder A, Campbell S, Moncada S, Martin J. A nitric oxide donor improves uterine artery diastolic blood flow in normal early pregnancy and in women at high risk of preeclampsia. *Eur J Clin Invest*. 1994;24:76–8.
- Yalti S, Oral O, Gürbüz B, Ozden S, Atar F. Ratio of middle cerebral to umbilical artery blood velocity in preeclamptic & hypertensive women in the prediction of poor perinatal outcome. *Indian J Med Res*. 2004;120:44–50.
- Poston L. Nitrovasodilators-will they be useful in lowering uterine artery resistance in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;11:92–3.
- Leszczynska-Gorzela B, Laskowska M, Marciniak B, Oleszczuk J. Nitric oxide for treatment of threatened preterm labor. *Int J Obstet Gynecol*. 2001;73:201–6.
- Rashid P, Whitehurst A, Lawson N, Bath P. Plasma nitric oxide (nitrate/nitrite) levels in acute stroke and their relationship with severity and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12:82–7.
- Pacifici G, Franchi M, Colizzi C, Giuliani L, Rane A. Glutathione S-transferase in humans: development and tissue distribution. *Arch Toxicol*. 1988;61:265–9.
- Hung J. Oxidative stress and antioxidants in preeclampsia. *J Chin Med Assoc*. 2007;70:430–2.
- Cacciatore B, Halmesmaki E, Kaaja R, Teramo K, Ylikorkala O. Effects of transdermal nitroglycerin on impedance to flow in the uterine, umbilical, and fetal middle cerebral arteries in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:140–5.
- Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Asagiri K, Habara T, Noguchi S, et al. A long-term transdermal nitric oxide donor improves uteroplacental circulation in women with preeclampsia. *J Ultrasound Med*. 2002;21:831–6.
- Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Peña-Paredes E, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, González-Rodríguez P. Efecto del citrato de sildenafil sobre el flujo sanguíneo de las arterias uterina, umbilical y cerebral media fetal en preeclámpticas. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2008;68:187–94.
- Beinder E, Mohaupt M, Schlembach D, Fischer T, Sterzel R, Lang N, et al. Nitric oxide synthase activity and Doppler parameters in the fetoplacental and uteroplacental circulation in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 1999;8:115–27.
- Di Iorio R, Marinoni E, Coacci F, La Torre R, Cosmi E. Amniotic fluid nitric oxide and uteroplacental blood flow in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:1134–9.
- Rytlewski K, Olszanecki R, Korbut R, Zdebski Z. Effects of prolonged oral supplementation with L-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:32–7.
- Luzi G, Caserta G, Iammarino G, Clerici G, Renzo G. Nitric oxide donors in pregnancy: Fetomaternal hemodynamic effects induced in mild pre-eclampsia and threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;14:101–9.

29. Mirabile C, Massmann G, Figueroa J. Physiologic role of nitric oxide in the maintenance of uterine quiescence in non pregnant and pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:191–8.
30. Riley ET, Flanagan B, Cohen SE, Chitkarat U. Intravenous nitroglycerin: A potent uterine relaxant for emergency obstetric procedures. Review of literature and report of three cases. *Int J Obstet Anesth.* 1996;5:264–8.
31. Izumi H, Makino Y, Shirakawa K, Garfield R. Role of nitric oxide on vasorelaxation in human umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1477–84.
32. Mari G, Zimmermann R, Moise K, Deter R. Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1117–20.
33. Hashimoto S, Kobayashi A. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyceryl trinitrate and its metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:205–21.
34. Suzuki Y, Kajikuri J, Suzumori K, Itoh T. Mechanisms underlying the reduced endothelium-dependent relaxation in human omental resistance artery in pre-eclampsia. *J Physiol.* 2000;527:163–74.
35. Davis G, Brown M. Glyceryl trinitrate patches are unsuitable in hypertensive pregnancy. *Aus N Z J Obstet Gynaecol.* 2001;41:474.
36. Nakatsuka M, Tada K, Kimura Y, Asagiri K, Kamada Y, Takata M, et al. Clinical experience of long-term transdermal treatment with nitric oxide donor for women with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47:13–9.