

El síndrome preeclampsia - eclampsia

Kenny Alexandra Rodríguez M.*; Rodrigo Calero O.**

RESUMEN: La hipertensión asociada al embarazo constituye la primera causa de mortalidad materna actualmente en nuestras instituciones de salud. Con frecuencia, el obstetra se ve enfrentado al manejo de esta complicación médica en medio de un arsenal terapéutico bastante reducido, y con el limitado conocimiento de que se dispone en el momento respecto a su etiología y fisiopatología.

Con la intención de salvar parcialmente estos obstáculos se han desarrollado algunos protocolos de clasificación y manejo de esta entidad, los cuales, sin embargo, a pesar de ser útiles, resultan poco funcionales.

La presente es una revisión y actualización del tema que incluye además una nueva propuesta de clasificación de estas pacientes por grupos de severidad; los cuales se comportan igualmente como grupos de tratamiento. Nuestro objetivo es que este protocolo facilite el enfoque y manejo terapéutico en las mujeres que padecen esta complicación en el embarazo.

PALABRAS CLAVES: Hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia-eclampsia, hipertensión y embarazo.

SUMMARY: Pregnancy associated hypertension is presently the main cause of maternal death in our health institutions. Frequently the obstetrician has to face handling this medical complication under circumstances of reduced therapeutical arsenal and the limited available knowledge with respect to its etiology and pathophysiology.

In order to partially overcome these obstacles, some classification protocols and handling of this condition have been developed. Although they are useful, they are not functional.

This is a review and state of the subject that includes a new classification of these patients by groups of severity and treatment. Our objective is that this protocol simplify the approach and pharmacological management in women who present this complication during pregnancy.

KEY WORDS: Pregnancy-induced hypertension, preeclampsia-eclampsia, hypertension and pregnancy.

Hipertensión y embarazo

La hipertensión asociada al embarazo continúa siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad fetal y materna, a pesar del notable desarrollo de la medicina perinatal en los últimos años. La incidencia de esta complicación obstétrica en diversas series a nivel mundial está entre el 6 y 30% del total de embarazos. En el Instituto Materno Infantil de Bogotá, constituye el 6% de los egresos obstétricos desde 1987 y se ha convertido en la primera causa de mortalidad materna desde 1990. Aproximadamente la tercera parte corresponde al síndrome preeclampsia-eclampsia, también denominado hipertensión inducida por el embarazo (1, 2).

La oscuridad en que permanece el mecanismo fisiopatológico exacto de ese trastorno hace muy difícil prevenir su aparición e impide establecer el mejor enfoque terapéutico; sin embargo, una buena orientación del control prenatal permite detectar tempranamente las pacientes de riesgo y las manifestaciones tempranas de la enfermedad,

evitando complicaciones maternas y fetales en gran porcentaje de los embarazos.

Definición

El comité de terminología del American College of Obstetricians and Gynecologists define la hipertensión inducida por el embarazo como un síndrome clínico de etiología aún no aclarada, que se caracteriza por la coexistencia de hipertensión, proteinuria y retención excesiva de líquido extracelular que se manifiesta clínicamente por edema. Se excluyen de esta definición aquellas pacientes con enfermedad renal o vascular previa (3).

Clásicamente este cuadro se ha denominado preeclampsia y se presenta después de la semana veinte de gestación y, como está establecido por la OMS, hasta en las primeras 48 horas de puerperio (4). Si no se instaura el tratamiento apropiado, o, si la enfermedad se presenta en su forma más severa puede culminar en convulsiones de tipo gran mal (eclampsia) y/o coma. Aunque generalmente son manifestos los tres indicadores, la hipertensión y la proteinuria son los más importantes para el diagnóstico (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), 1987 y WHO Study Group, 1988, referencias 5 y 6).

* Residente III de Ginecología y Obstetricia. Clínica San Rafael Universidad Militar Nueva Granada. Santafé de Bogotá, D.C.

** Instructor Asociado Departamento de Ginecología y Obstetricia U. N. Jefe Sección Toxemias Instituto Materno Infantil. Santafé de Bogotá, D.C.

Clasificación

La terminología empleada por los clínicos para referirse a esta entidad es muy amplia y a menudo contradictoria, hecho que dificulta la revisión y discusión del tema. De las innumerables clasificaciones que se han hecho de esta asociación entre embarazo e hipertensión, las más aceptadas a nivel mundial son la de Chesley (1971) (7), y la de Gant y Pritchard (1985), que intentan tomar en cuenta las bases fisiopatológicas conocidas hasta el momento (3, 8).

La clasificación propuesta por cada grupo puede verse en el cuadro 1.

Cuadro 1
ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

Chesley, 1971

- I. Preeclampsia-eclampsia
- II. Hipertensión crónica (cualquiera que sea la causa)
- III. Hipertensión crónica más preeclampsia sobreagregada
- IV. Hipertensión tardía o transitoria (también llamada hipertensión gestacional).

Gant y Pritchard, 1985

- I. Hipertensión inducida por el embarazo (incluye preeclampsia y eclampsia)
- II. Hipertensión coincidente con el embarazo (incluye hipertensión crónica)
- III. Hipertensión agravada por el embarazo (incluye preeclampsia y eclampsia sobreagregadas)

Existe otra clasificación un poco más compleja pero al mismo tiempo más detallada y es la propuesta por el Comité de Expertos convocados por la Organización Mundial de la Salud en 1985 la cual comprende los 8 grupos siguientes:

1. Hipertensión gestacional:
Hipertensión sin desarrollo significativo de proteinuria
 - a. Después de la semana 20 de gestación
 - b. Durante el parto o en las primeras 48 horas de puerperio
2. Hipertensión no clasificada durante el embarazo:
 - a. Después de la semana 20 de gestación
 - b. Durante el parto o en las primeras 48 horas de puerperio
3. Proteinuria gestacional:
Desarrollo de proteinuria significativa
 - a. Después de la semana 20 de gestación
 - b. Durante el parto o en las primeras 48 horas de puerperio
4. Preeclampsia:
Desarrollo significativo de hipertensión y proteinuria gestacionales
 - a. Después de la semana 20 de gestación
 - b. Durante el parto o en las primeras 48 horas de puerperio
5. Eclampsia
 - a. Antes del parto
 - b. Durante el parto
 - c. En el puerperio

6. Hipertensión o enfermedad renal subyacente
 - a. Hipertensión subyacente
 - b. Enfermedad renal subyacente
 - c. Otras causas conocidas de hipertensión
7. Hipertensión renovascular preexistente al embarazo o proteinuria en el embarazo
 - a. Hipertensión preexistente
 - b. Enfermedad renal preexistente
 - c. Otras causas preexistentes conocidas de hipertensión
8. Preeclampsia o eclampsia sobreañadida
 - a. Hipertensión preexistente con preeclampsia o eclampsia sobreañadidas
 - b. Enfermedad renal preexistente con preeclampsia o eclampsia sobreañadidas (4).

En la práctica la clasificación que se escoja para esta enfermedad no posee verdadera importancia ni determina líneas terapéuticas específicas. Por el contrario, el curso clínico y la severidad, así como la edad gestacional y la presencia de patología asociada, sí son factores determinantes del tratamiento a elegir y del pronóstico, conociendo, como está establecido hoy día, que se trata de una enfermedad impredecible y multisistémica (9).

De las tres clasificaciones la de Chesley es quizá la más práctica y clara por su simplicidad, y ha sido adoptada oficialmente por el National High Blood Pressure Education Working Group Report en 1990 (6). A continuación revisamos brevemente lo que se conoce hoy en día sobre cada una de las categorías de esta clasificación.

Preeclampsia-Eclampsia, Hipertensión inducida por el embarazo (HIE)

Las estadísticas muestran una incidencia del 5 al 10% de todos los embarazos. Es significativamente más frecuente en las clases socioeconómicas bajas y casi exclusiva de las primigrávidas (85%) (7, 10).

Ocurre en la mayoría de los casos en los extremos de la vida reproductiva observándose dos picos de incidencia: antes de los 19 y por encima de los 35 años (11-12). Su manifestación en multíparas se asocia con frecuencia a embarazo múltiple, hydrops fetalis y diabetes mellitus. Existe una tendencia familiar a desarrollar la enfermedad y se ha implicado un gene recesivo simple en la predisposición, principalmente en aquellas pacientes con tendencia a presentar el cuadro en forma repetitiva (6, 13-14). La forma grave de HIE con desarrollo de convulsiones es generalmente prevenible y cada día es menos frecuente con los cuidados prenatales adecuados. En grandes series se ha encontrado una incidencia de 1 en 1000 a 1500 partos (15).

Hipertensión crónica

Se denomina así la presencia de hipertensión arterial en el embarazo cuando ésta se ha documentado previa al mismo o se manifiesta antes de la semana 20 de gestación, excepto en el embarazo molar. En la mayoría de estos casos la hipertensión arterial es idiopática (90%) y sólo en unos pocos es una manifestación de otra enfermedad de base, sea ésta endocrina (diabetes, tirotoxicosis, hiperaldosteronismo, feocromocitoma), renal, del tejido conectivo, o vascular. De acuerdo con las series norteamericanas, la hipertensión

crónica corresponde al 1-3% de los casos de hipertensión del embarazo. En el Instituto Materno Infantil de Bogotá, sin embargo, se reporta una frecuencia del 22.8% durante el año de 1987, lo cual sugiere una prevalencia diferente de acuerdo con las diferentes poblaciones estudiadas y con los criterios diagnósticos empleados (16-17). Si la hipertensión se mantiene controlada en el curso del embarazo, éste se desarrolla en forma similar a los embarazos normales. Si se superpone un síndrome de preeclampsia-eclampsia, el pronóstico fetal no es tan favorable. Además, el abrupcio placentae se puede presentar hasta en 10% de pacientes hipertensas crónicas y se ha demostrado también retardo en el crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y mayor mortalidad neonatal. Desde el punto de vista materno existe mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, falla renal aguda y hemorragia intracerebral (11, 18).

Hipertensión crónica más preeclampsia sobreagregada

La paciente hipertensa crónica presenta con una frecuencia del 5 al 25% de los casos, y según algunos estudios, hasta del 52%, un empeoramiento significativo de su enfermedad hipertensiva con desarrollo de preeclampsia sobreagregada. Son de mayor riesgo para desarrollar esta complicación las mujeres mayores de 40 años cuya enfermedad hipertensiva es severa o tiene una evolución mayor de 15 años, o, quienes presenten patología vascular, cardíaca o renal asociada. Estas pacientes suelen culminar en un cuadro clínico de eclampsia con muy mal pronóstico fetal y materno (18-19).

Hipertensión tardía o transitoria (hipertensión gestacional)

Se refiere a la presentación de la hipertensión generalmente en época tardía del embarazo y sin proteinuria evidente. Suele seguir un curso más benigno que la preeclampsia logrando la estabilización de las cifras tensionales en un gran porcentaje de casos solamente con reposo (6).

Fisiopatología

Pérdida de la refractariedad a la angiotensina: Característicamente la hipertensión inducida por el embarazo se presenta en una forma lábil, reflejando la intensa sensibilidad vascular a las catecolaminas y péptidos presores endógenos. Por el contrario, la embarazada normal desarrolla refractariedad a los efectos presores de los diferentes agentes vasoactivos y en especial a los de angiotensina, dando como resultado una disminución de la sensibilidad del músculo liso vascular.

En 1973 Gant, Daley y col. realizaron un análisis prospectivo de la reactividad vascular a la angiotensina II en 192 pacientes primigestantes menores de 16 años quienes se estudiaron en forma secuencial durante el embarazo. Diez años atrás Kaplan había establecido la dosis promedio de angiotensina II necesaria para elevar la presión arterial diastólica en 20 mm Hg. Esta cantidad se denominó Dosis Presora Efectiva de angiotensina II y equivale a 7.4 ng/kg/min en infusión continua. Los estudios de Gant mostraron que el 90% de las pacientes cuya Dosis Presora Efectiva fue significativamente menor al realizar la prueba entre las

semanas 28 y 32 de gestación desarrollaron hipertensión entre 10 y 12 semanas más tarde. Así mismo, el 90% de las pacientes cuya dosis presora fue el promedio o mayor, se conservaron normotensas por el resto del embarazo. La significancia estadística de este estudio clínico sugirió que esta prueba invasiva pudiera emplearse como una técnica de escrutinio masivo para identificar a las pacientes destinadas a desarrollar hipertensión inducida por el embarazo, o, como demostraron investigaciones más recientes, para diagnosticar precozmente a las embarazadas con hipertensión crónica que van a padecer eclampsia sobreagregada (20-21). La hipertensión, sin embargo, se considera una consecuencia más que la causa de la enfermedad.

Los mismos autores, a posteriori, lograron correlacionar los resultados de este estudio invasivo con los de una prueba clínica bastante sencilla, la prueba de Gant, cuya utilidad se discutirá más adelante.

Se han implicado diferentes mecanismos que explican la refractariedad a la angiotensina y que, hipotéticamente podrían encontrarse alterados en las pacientes preeclámpicas. Al parecer juegan un papel importante en este hecho fisiológico la saturación de los receptores vasculares para la angiotensina II, la pérdida de su afinidad por esta sustancia, y la presencia de autacoides vasodilatadores que atenúan la respuesta presora a la misma (22).

Papel del tejido corial

Otros investigadores han intentado, por su parte, establecer un sustrato morfológico de esta enfermedad a nivel placentario. Desde 1914, Young propuso la isquemia útero-placentaria como mecanismo iniciador de la hipertensión tanto en animales como en humanos. Experimentalmente ha sido posible reproducir la enfermedad empleando animales de laboratorio (ver figura 1). Evidencia adicional sugiere que es la placenta y no el feto el factor iniciador de la respuesta presora, ya que en embarazos con mola hidatiforme y sin feto, la hipertensión suele ser una manifestación temprana (23-24).

Partiendo de la observación de que se requiere de tejido corial para que se produzca la HIE, algunos investigadores han sugerido el envejecimiento precoz de la placenta y otros la hiperplasia de la misma (embarazo múltiple, diabetes, etc.) como factores etiológicos: Brosens ha encontrado alteraciones en la formación del lecho arterial útero-placentario a partir de las arterias espirales. Fisiológicamente, el trofoblasto debe invadir aproximadamente la tercera parte del músculo uterino para garantizar un lecho vascular adecuado con flujo alto y resistencia baja. Se ha demostrado que esta migración se hace en dos etapas sucesivas: la primera entre las semanas 10 y 16 en la cual el músculo liso de la pared vascular de las arterias espirales es reemplazado por trofoblasto y la segunda entre las semanas 16 y 22 en la cual la invasión del trofoblasto debe extenderse a la porción miometrial de los vasos. Esta invasión al parecer tiene por objeto mantener en contacto directo el trofoblasto con la sangre materna e impedir al mismo tiempo la constricción de las arterias espirales mediante el desplazamiento de su tejido elástico y muscular. Igualmente la inervación adrenérgica de la base de estas

arterias debe desaparecer por el mecanismo anotado. Es entonces en la segunda erosión al parecer, donde se sitúa el defecto que favorece una inadecuada denervación de estos vasos y resulta en disminución del flujo placentario. Esta isquemia relativa desencadenaría una respuesta presora refleja para intentar garantizar un adecuado aporte sanguíneo útero-placentario (25-26).

Asociadas a estas alteraciones en la función, se encuentran también lesiones estructurales a nivel de la pared vascular del tipo de aterosclerosis aguda, como se ha demostrado por microscopía electrónica, al igual que depósitos de fibrina, plaquetas y lipofagos (27).

Además de los dos factores mencionados, pérdida de la refractariedad vascular a sustancias presoras y disminución del flujo arterial placentario, se han investigado otros posibles defectos iniciadores del síndrome.

El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona en preeclampsia

Otro factor de interés en esta entidad ha sido la expansión del volumen plasmático que debe experimentar la mujer embarazada y su comportamiento en la preeclampsia. Al respecto se han propuesto diferentes hipótesis que toman como punto de partida desde este importante sistema presor del organismo hasta los niveles de vasopresina circulantes, pues como es bien conocido, el sistema renina-angiotensina actúa en relación con el sistema nervioso simpático, los vasos sanguíneos y el corazón para mantener una presión arterial en un valor constante, y con sustancias vasoactivas como prostaglandinas, serotonina, calcitriol, vasopresina, péptido atrial natriurético y factor relajador derivado del endotelio.

La producción de renina depende inicialmente de la conversión de prorenina inactiva mediante calcitriol, la cual se produce por activación del sistema de coagulación. Sin embargo, son muchos los mediadores que controlan su liberación, básicamente barorreceptores y receptores beta adrenérgicos intrarrenales, los cuales inducen alteraciones de calcio iónico, AMPc, y autacoides, sustancias todas ellas que actúan como primeros y segundos mensajeros. Estos últimos, y especialmente la prostaglandina I₂, son estimulados por acción de la Angiotensina II en diferentes tejidos incluyendo el riñón, lo cual sugiere la existencia de un mecanismo de feed-back dentro del sistema renina-angiotensina-aldosterona en sí mismo, y de éste con el sistema de prostaglandinas. Por otra parte la liberación de renina está inhibida por los niveles elevados de vasopresina circulante (28), y algunos investigadores sugieren que una alteración de la vasopresinasa que impida su adecuado metabolismo pueden iniciar la enfermedad hipertensiva en la paciente preecláptica (29).

Otros grupos de investigación han sugerido el incremento en los niveles plasmáticos de renina como el factor desencadenante de la hipertensión, sin embargo, esto no ha sido posteriormente confirmado encontrándose inclusive reportes de valores de renina normales o disminuidos en pacientes preeclápticas al ser comparadas con embarazadas normales (30-34). Esta divergencia en los resultados de diferentes grupos de investigación llevó a Symonds a estudiar la angiotensina II y a demostrar su producción por

el lecho placentario en forma independiente de la liberación o supresión de renina materna, con hipertensión arterial consecuente (35). Esta importante relación entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la circulación útero-placentaria al parecer determina el flujo y la resistencia en el lecho útero-placentario por acción directa vascular y por estimulación en la producción de prostaglandinas y factor relajador derivado del endotelio, factores estos que requieren, para su liberación, de la integridad endotelial (28, 36).

El gasto cardíaco en la paciente preecláptica

El gasto cardíaco en estas pacientes es un punto igualmente controvertido. Además, la interpretación de los valores hemodinámicos obtenidos por estudios invasivos y no invasivos requiere del conocimiento de la adaptación cardiovascular de la mujer embarazada (37). Recientemente algunos investigadores han defendido la hipótesis de la preeclampsia como un estado «hiperdinámico» con hipervolemia y gasto cardíaco elevado (38-39). En contra de esta hipótesis Chesley ha reportado una relación importante entre preeclampsia severa y volumen plasmático reducido, aunque no se conoce si éste es causa o consecuencia de la vasoconstricción (40); podemos concluir, entonces, que no en todas las pacientes con HIE la enfermedad se acompaña de hipovolemia, aunque aparentemente sí en la mayoría. Sin embargo, cuando ésta se presenta favorece la hemoconcentración, el aumento de la viscosidad sanguínea y la trombosis en el lecho vascular útero-placentario (41-42). La otra posibilidad es que en esta enfermedad se suceda un continuo que se inicia en un estado hiperdinámico con alto gasto y baja resistencia el cual, al hacerse más severa la patología, se convierte en un estado de bajo gasto y alta resistencia, como sugiere Phelan (43).

Papel del endotelio vascular

La importancia del endotelio en la homeostasis de la pared vascular se reconoce prácticamente sólo desde la última década. Se han identificado en él importantes funciones estructurales, metabólicas y funcionales, hacia las que convergen, hoy en día, gran parte de las investigaciones en patología vascular incluyendo las relacionadas con la hipertensión del embarazo (44-45). El cuadro 1 reúne algunas de estas características propias del endotelio.

Dos poderosos vasodilatadores, entonces, son sintetizados directamente por el endotelio: la prostaciclina (Pg I₂) y el factor relajador derivado del endotelio (EDRF por sus siglas en inglés). Simultáneamente, el endotelio produce endotelina 1, una clase de citokina de 21 aminoácidos descrita recientemente por Yanagisawa y Masaki, y caracterizada como la sustancia vasoconstrictora de mayor potencia conocida en la actualidad (46-47). Parece bastante probable, entonces, que un ligero desbalance en el equilibrio de estas sustancias de acciones opuestas pueda desencadenar un fenómeno de vasospasmo que finalmente culminaría con el desarrollo de la enfermedad hipertensiva. Se encuentran ya en la literatura algunos reportes aislados que sugieren una producción anormalmente elevada de endotelina 1 en las pacientes preeclápticas al ser comparadas con embarazadas normales (48-49).

Cuadro 2
PRINCIPALES PROPIEDADES RECONOCIDAS DEL
ENDOTELIO VASCULAR

Estructurales:	mantenimiento de una barrera semipermeable entre el torrente circulatorio y el espacio extravascular
Metabólicas:	Secreción de sustancias vasodilatadoras y anticoagulantes: Fibronectinas Prostaglandina I₂ EDRF Bradiquininas Heparan sulfato Factor activador del plasminógeno tisular Interleukina 1 Secreción de sustancias vasoconstrictoras y procoagulantes: Tromboxano A₂ Endotelina 1 Kininasa II (Enzima convertidora de Angiotensina) Activador del Factor XII Factor de crecimiento derivado de las plaquetas Factor activador de plaquetas
Funcionales:	Modulación del tono vascular Mantenimiento de las proteínas en el espacio intravascular Prevención de coagulación intravascular

Se ha sugerido igualmente la activación plaquetaria y la lesión vascular secundaria como el origen de la preeclampsia (50). La prostaciclina es el más potente inhibidor de la agregación plaquetaria descubierto hasta el momento. El EDRF, cuya naturaleza química ha sido identificada como óxido nítrico, también es un inhibidor de la agregación plaquetaria y, en forma sinérgica con la prostaciclina, regula las interacciones entre la pared vascular y las plaquetas, posiblemente por su efecto antagónico tanto al tromboxano como a la prostaciclina (51-53).

El ácido araquidónico es el principal precursor de las prostaglandinas en los tejidos de mamíferos y su producto metabólico más importante en el endotelio vascular es la prostaciclina, la cual es químicamente inestable, posee una vida media de 2 a 3 minutos y rápidamente es degradada a 6 ceto PGF₁ alfa (54).

La vasodilatación y la inhibición de la agregación plaquetaria inducidas por la prostaciclina se correlacionan con una activación de sistema de adenilciclase y el consecuente aumento de los niveles de AMPc intracelular. En pacientes con HIE se ha demostrado modificación de la respuesta presora a la angiotensina II luego de la adminis-

tración de xantinas y de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, hallazgos que se correlacionan con lo anteriormente expuesto (55).

Otras acciones recientemente identificadas de la prostaciclina incluyen citoprotección, estimulación del metabolismo del colesterol con disminución del índice aterogénico e incremento de la fibrinólisis (56).

En 1988 Friedmann publicó una extensa revisión de prostaglandinas y su papel en la preeclampsia, la cual favorece la hipótesis del desbalance en la síntesis de prostanoïdes con déficit de prostaciclina como factor iniciador de isquemia útero-placentaria. En pocas palabras esta alteración se puede definir como el aumento en la relación Tromboxano A₂/Prostaglandina I₂ el cual ha sido demostrado en pacientes preeclámpcticas con sangre periférica, orina materna y fetal, líquido amniótico y placenta (57-58). En 1991, el mismo autor considera que, siendo las prostaglandinas con mayor frecuencia mediadores que agonistas directos, el aumento de la relación TxA₂/PgI₂ en la preeclampsia podría ser sin embargo, un efecto secundario más que primario de la síntesis o del metabolismo de las prostaglandinas (30).

La síntesis de prostaciclina depende de algunos estimuladores químicos endógenos como trombina y bradiquininas, serotonina liberada por activación de plaquetas, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, interleukina 1 y nucleótidos de adenina (44).

En cuanto al EDRF cada día es más lo que se conoce en preeclampsia. Se ha demostrado en animales de experimentación que su acción altera la respuesta a la estimulación contráctil vascular por tromboxano, al parecer por un mecanismo mediado por un factor contráctil sensible a indometacina. Se ha sugerido además que el EDRF cumple un papel regulador en la resistencia del lecho vascular útero-placentario y en una publicación reciente se menciona la disminución en su producción como un hallazgo en vasos umbilicales de recién nacidos de madres preeclámpcticas (59-62).

A favor de que la génesis de la preeclampsia se sitúe en el endotelio vascular tenemos además la presencia de proteinuria y edema, los cuales indican alteración en la permeabilidad del endotelio, al igual que las alteraciones histológicas demostradas en arterias espirales, riñón (endoteliosis glomerular), hígado (depósitos periportales de fibrina), y arterias umbilicales. Investigaciones recientes relacionan la migración aberrante del trofoblasto endovascular que se ha demostrado en preeclampsia con lesión endotelial consecuente y alteración en la función de este importante tejido del organismo (63).

Vale la pena dedicar unas líneas a otras sustancias recientemente relacionadas con el síndrome de hipertensión inducida por el embarazo, que se encuentran en investigación en la actualidad.

Sustancia inmunorreactiva similar a la digoxina, endoxina, DLIS: Es un inhibidor circulante de la ATPasa de membrana dependiente de sodio-potasio. Los niveles séricos se encuentran anormalmente elevados en embarazadas de edad avanzada y se asocian con aumento de las cifras de presión arterial diastólica y algunas veces con reducción del volumen intravascular. Sin embargo, también se pueden

encontrar elevados en embarazadas normales o en pacientes con hipertensión, enfermedades renales o hepáticas (64).

Péptido atrial natriurético, auriculina, ANP

Comprende varios péptidos hormonales sintetizados en las células miocárdicas auriculares en respuesta a la distensión, e igualmente se ha descrito recientemente su producción por el citotrofoblasto (65).

Sus efectos son dependientes de su concentración plasmática e incluyen aumento de la excreción de sodio y agua, inhibición de la vasoconstricción mediada por noradrenalina o angiotensina e inhibición directa de la secreción de renina por las células de la mácula densa (66).

Igualmente se ha demostrado disminución de la secreción de aldosterona por interferencia enzimática para su síntesis (67). Durante el embarazo se explica el aumento en su liberación en respuesta a la expansión de volumen intravascular, sin embargo, se cree que no es éste el único mecanismo.

Los estudios tendientes a determinar el comportamiento de esta hormona en pacientes con HIE han revelado niveles anormalmente elevados del péptido, al parecer tanto por una disminución en su metabolismo, y probablemente en órganos diferentes del riñón, como por un aumento en su síntesis (68), sin embargo, su papel exacto en la fisiopatología de la enfermedad aún no se ha aclarado (69).

Beta-tromboglobulina

Es una proteína plaquetaria específica que se libera en el momento de la agregación. En mujeres con HIE se han encontrado valores anormalmente elevados que demuestran en forma confiable una agregación plaquetaria exagerada. Sin embargo, su papel en la detección temprana de la enfermedad o en la génesis de la misma aún no está muy claro (70-71).

Fibronectinas

Son glicoproteínas presentes en el endotelio vascular cuyos niveles circulantes aumentan cuando hay lesión endotelial. Algunos estudios han demostrado que las pacientes con HIE presentan niveles plasmáticos elevados de fibronectinas con una asociación tan evidente entre las dos variables que en algunos centros de investigación se ha propuesto esta determinación como marcador de la enfermedad, ya que, probablemente, la lesión endotelial sea el iniciador de una cascada de reacciones que producen cada vez más daño en las vellosidades coriales (72).

Antitrombina III

En las series estudiadas, este potente inhibidor de la actividad procoagulante de la trombina presenta una disminución de su actividad en las pacientes con HIE en forma significativa. Sin embargo, esto parece ser la consecuencia del mayor consumo en respuesta a la activación de la cascada de la coagulación, y no la causa de la misma (73).

Sustancias citotóxicas y vasoactivas

Algunos investigadores han expuesto animales de laboratorio al suero de pacientes preeclámpticas, demostrando

lesiones específicas de las células endoteliales al igual que aumento en la respuesta vascular presora. Esta respuesta, sin embargo, no se produce si las pacientes han sido tratadas con sulfato de magnesio. Es factible que esta posibilidad de reproducir el vasospasmo a nivel experimental, hecho que fue interpretado hace 8 años por la Dra. Lueck como indicio de una etiología infecciosa parasitaria de la HIE, se deba a la presencia de un factor citotóxico circulante, o varios, con propiedades vasoactivas, el cual no ha logrado ser identificado (74-76). Se ha demostrado que los peróxidos de hidrógeno estimulan la contracción mediada por prostaglandinas en vasos arteriales y venosos el lecho placentario en pacientes preeclámpticas, aunque parece que no es este mecanismo mediado por prostaglandinas el que modula las respuestas a angiotensina II (77-78). Por otra parte ha logrado establecerse que la actividad antioxidante del suero se encuentra disminuida en estas pacientes al compararse con embarazadas normales, lo cual favorece una oxidación lipídica no controlada que también puede producir daño endotelial (79-80).

Como puede apreciarse aún no están suficientemente aclarados los hechos fisiopatológicos en esta entidad, sin embargo, el acercamiento a un sustrato morfológico y los hallazgos bioquímicos que acompañan al síndrome clínico apuntan hacia el endotelio vascular como el pilar fundamental en la iniciación de la HIE.

Se inicia otro capítulo en la investigación de esta enfermedad en la actualidad que corresponde al papel del sistema inmunológico como posible iniciador o mediador en todos estos mecanismos fisiopatológicos. Recientemente Rappaport demostró títulos elevados de autoanticuerpos dirigidos contra células endoteliales y anteriormente se habían hallado depósitos de Ig G, Ig M y C3 en el riñón. Posiblemente sean estos nuevos factores reconocidos capaces de producir lesión endotelial y por este mecanismo desarrollar este síndrome (81-82).

El diagnóstico precoz y su importancia

La presentación clásica de la HIE incluye los tres indicadores básicos que se han mencionado y que definen la enfermedad; son ellos:

- Hipertensión
- Proteinuria
- Edema

Generalmente es la elevación en las cifras de presión arterial lo que determina el diagnóstico, pero su presencia implica ya un proceso patológico avanzado, como lo sugieren estudios de biopsias renales realizados por Mc Carthey y cols. en 1971.

En la mujer embarazada la presencia de hipertensión, aún en ausencia de los otros signos, se correlaciona claramente con aumento en la tasa de mortalidad fetal, como lo mostró el estudio prospectivo de la Task Force on Toxemia del National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke (3) que reunió 38.636 casos en 13 años.

Por otra parte, dicho estudio demostró que los otros dos indicadores de la enfermedad tuvieron muy poca influencia global en los índices de mortalidad, en ausencia de hipertensión.

Detección de los pacientes de riesgo

Los estudios epidemiológicos han mostrado una mayor incidencia de HIE en determinados grupos de población, lo que ha permitido reconocer los factores de mayor riesgo para desarrollar la enfermedad.

Estas características son:

- Primigestante
- Antecedente de HIE previa
- Embarazo múltiple
- Antecedentes familiares de HIE.

En la consulta prenatal estos datos aportados a la historia clínica pueden alertar al médico ante una probabilidad mayor de sufrir la enfermedad y favorecer así la instalación de algunas medidas consideradas como preventivas en la actualidad y la iniciación más oportuna del tratamiento.

Hipertensión arterial

De acuerdo con el reporte oficial de 1988 del Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (83), se considera hipertensión arterial la presencia de cifras tensionales superiores o iguales a 140/90 mm Hg, o, su equivalente en kilopascales (kPa) de 18.7/12. Sin embargo, algunas pacientes pueden no tener valores permanentemente elevados de presión arterial y estar desarrollando el síndrome.

Existen dos pruebas sencillas que se consideran de utilidad para la detección temprana de la enfermedad, incluso en pacientes en quienes las cifras absolutas de presión arterial se encuentran aparentemente normales. Son estas la Prueba de Gant y la detección de la Presión Arterial Media (PAM).

- Prueba de Gant

También conocida como «roll-over test». Aunque no todos los investigadores coinciden al respecto, se ha demostrado una buena correlación estadística entre esta prueba clínica y la pérdida de la refractariedad vascular a la infusión de Angiotensina II.

La prueba se realiza, según fue descrita inicialmente, entre las semanas 28 y 32 de gestación. Se determina la presión arterial en decúbito lateral y luego se ordena a la paciente colocarse en posición supina. 5 minutos después se registra la cifra de tensión obtenida en esta posición. La prueba se considera positiva cuando el aumento de la presión diastólica es de 20 mm Hg o más. En las diferentes series la sensibilidad de la prueba varía entre el 70 y el 88% y el valor predictivo positivo entre 60 y 94% (84-85).

- Determinación de la Presión Arterial Media

Aunque algunos investigadores han demostrado la utilidad de esta determinación durante el segundo trimestre del embarazo como predictor de desarrollo de HIE, no existe consenso al respecto. Sin embargo, su elevación puede ayudar en el diagnóstico de la enfermedad. La presión arterial media representa la presión de perfusión de los órganos vitales. Se calcula en forma indirecta por las fórmulas:

$$PAM = \frac{\text{Presión sistólica} + 2 (\text{Presión diastólica})}{3}$$

$$PAM = \frac{\text{Presión diferencial}}{3} + \text{Presión diastólica}$$

(Referencia 86)

Como prueba de filtro se ha decidido un valor normal de la PAM en este trimestre hasta 85 mm Hg. A partir de este nivel la elevación en los valores de PAM se correlacionan con el desarrollo de HIE en un 21.6%. Sin embargo, su valor es francamente anormal sólo por encima de los 105 mm Hg (87).

Es importante recordar que las cifras de presión arterial pueden estar afectadas por diferentes factores que incluyen desde la calibración del equipo, la postura de la paciente y sus condiciones previas, hasta las condiciones emocionales en el momento de la toma (hipertensión de bata blanca) (88).

En general se recomienda emplear un esfigmomanómetro de mercurio, calibrado adecuadamente y tomar la presión arterial con la paciente sentada y siempre en la misma posición, en el brazo derecho y con éste en posición horizontal y a nivel del corazón.

Para la determinación de la presión arterial diastólica debe darse preferencia al IV ruido de Korotkoff sobre la fase V (desaparición del sonido), pues ésta ha demostrado poca confiabilidad durante el embarazo por el hiperdinamismo circulatorio propio del mismo (2, 89-90). Sin embargo, estudios recientes sugieren que la fase V se relaciona mejor con la presión diastólica intraarterial, además de ser más fácilmente determinable (91).

Proteinuria

Este es un signo importante pero de manifestación tardía en el desarrollo de la preeclampsia. Se define como proteinuria la presencia de 300 mg o más de proteína en una muestra de orina de 24 horas, o de una cruz o más con los métodos semicuantitativos que se realizan con tiras reactivas. La equivalencia aproximada de éstos es la siguiente:

Trazas: menos de 1/2 g/l
 Albúmina + : 1 g/l
 Albúmina ++ : hasta 3 g/l
 Albúmina +++ : de 5 a 10 g/l
 Albúmina ++++: más de 10 g/l

La proteinuria en la preeclampsia puede ser mínima o severa y generalmente no es selectiva, es decir, en ella se observan todas las fracciones globulínicas además de la albúmina. Su presencia puede ser de origen glomerular o deberse simplemente al vasospasmo (92-93).

Es de anotar que el grado de proteinuria puede tener fluctuaciones en la misma paciente durante las 24 horas del día y que, normalmente, al final del embarazo, se incrementa la excreción renal de aproximadamente 5 mg/100 ml

durante el primero y segundo trimestres hasta 15 mg/100 ml en el tercer trimestre. Es la llamada proteinuria postural la cual se debe a la mayor lordosis del final de embarazo que comprime los vasos renales (92). Estos niveles, sin embargo, no son detectables por el sistema de tiras reactivas y algunos autores han recomendado la determinación de la relación proteína/creatinina en una toma simple de orina, pero al parecer, la poca efectividad y el costo de esta prueba no la hacen adecuada en el escrutinio de pacientes. En general se sigue prefiriendo la recolección de orina durante 24 horas para realizar la determinación. La magnitud de la proteinuria suele correlacionarse con la severidad de la lesión renal (93-94).

Edema

Se considera edema patológico durante el embarazo aquel que se generaliza comprometiendo manos, cara, miembros inferiores, y habitualmente es más evidente cuando la paciente se levanta en la mañana. Un signo inicial de alerta, que puede presentarse antes de la manifestación del edema, puede ser la ganancia rápida y progresiva de peso mayor de 1 Kg por semana durante el tercer trimestre de gestación. Debe tenerse también en cuenta que el edema maleolar y el de miembros inferiores suelen ser normales al final del embarazo.

Algunos signos adicionales sugestivos de preeclampsia incluyen: visión borrosa, cefalea occipital, espasmo arteriolar segmentario con brillo («sheen») retiniano a la fundoscopia y reflejos osteotendinosos hiperactivos. Estos signos y síntomas pueden ser de utilidad potencial para sugerir el diagnóstico pero, por sí mismos no lo hacen (95).

Formas atípicas de preeclampsia

Algunos estudios clínicos han descubierto un grupo de pacientes embarazadas cuyos signos de preeclampsia básicos como hipertensión y proteinuria no son significativos, y que evolucionan durante el segundo y tercer trimestre hacia un cuadro sugestivo de enfermedad viral, dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho, náusea y vómito.

Los exámenes paraclínicos usualmente demuestran la presencia de hemólisis (H), elevación de las enzimas hepáticas (EL) y bajo recuento plaquetario («Low Platelet»). Se ha acuñado el término «Síndrome Hellp» para describir las pacientes preeclámpticas con estos hallazgos. A menudo este grupo de pacientes es enfocado equivocadamente hacia diferentes patologías médicas y quirúrgicas como hepatitis viral, enfermedades de la vía biliar, púrpuras trombocitopénicas, enfermedad acidopéptica y síndrome hemolítico urémico. La experiencia ha demostrado que la presencia de este síndrome empeora el pronóstico tanto fetal como materno y que, aunque las cifras de presión arterial no están necesariamente elevadas, este grupo de pacientes deben manejarse dentro del protocolo de preeclampsia severa y en un centro hospitalario de tercer nivel (96).

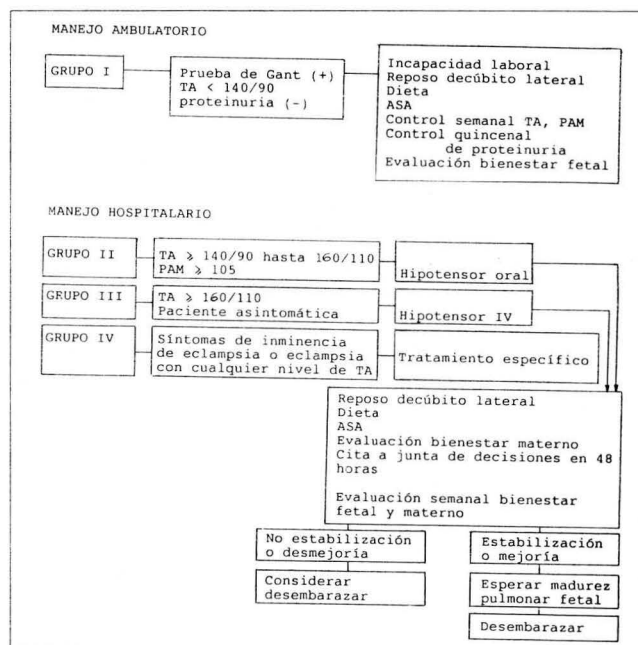
Cómo determinar la severidad de la enfermedad

Una vez hecho el diagnóstico, la apreciación que se haga de la severidad de la enfermedad determinará pautas de tratamiento específicas para cada paciente.

Grupo I

El hallazgo de una prueba de Gant positiva sin otros signos ni síntomas adicionales puede considerarse un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad. Este grupo de pacientes se ha clasificado como grupo I del protocolo de tratamiento y se considera de control en forma ambulatoria siempre que la proteinuria se mantenga negativa. Se recomienda control semanal de presión arterial media al igual que de proteinuria hasta el término del embarazo a menos que progrese la enfermedad en su sintomatología clínica (ver Cuadro 1).

Cuadro 1
PROTOCOLO DE MANEJO DE LAS PACIENTES CON
HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARAZO (HIE) SEGUN
LA SEVERIDAD EN LA MANIFESTACION CLINICA



Grupo II

El segundo grupo de pacientes incluye aquellas embarazadas cuya presión arterial media excede los 105 mm Hg o cuyas cifras de presión arterial se encuentran en el rango entre 140/90 y 160/110 mm Hg (4). El manejo de estas pacientes debe ser hospitalario. Algunos estudios al respecto han demostrado que la hospitalización temprana y, en ocasiones, prolongada, mejora la sobrevida perinatal, disminuye la morbilidad materna y tiene una relación costo/eficacia favorable (97).

El tratamiento médico de la hipertensión requiere el uso de medicamentos en este grupo de pacientes y, como en las urgencias hipertensivas, el tratamiento debe encaminarse a reducir las cifras de presión arterial hasta un nivel apropiado para la paciente en un lapso de 24 horas para lo cual se prefiere el uso de antihipertensivos por vía oral (98).

El medicamento de elección puede ser cualquiera de los incluidos en el protocolo y figuran en el cuadro 2 (99-107). El cambio de un medicamento hipotensor por otro debe

Cuadro 2
TERAPEUTICA ORAL DE ELECCION EN PACIENTES CON
CIFRAS DE TA ENTRE
140/90 Y 160/110 mm Hg.**

Alfa metildopa* 750 mg iniciales seguidos por 500 mg c/8 horas.

* Incrementos c/48 horas.

* Dosis máxima diaria 4 gramos.

Prazosín.* 0.5 mg iniciales y continuar 0.5 mg c/12 horas.

* Incrementos c/48 horas.

* Dosis máxima diaria 6 mg.

Nifedipina* Inicial 10 mg c/12 horas.

* Dosis máxima diaria 60 mg.

Labetalol* 100 mg c/8 horas.

* Incrementos semanales

* Dosis máxima 600 mg/día.

Metoprolol* 50 mg c/12 horas.

* Incrementos semanales

* Dosis máxima 200 mg/día.

* Puede prescribirse en una dosis diaria.

Propranolol* Iniciar 40-80 mg/día.

* Incrementos c/48 horas.

* Dosis máxima 400 mg/día.

** Puede iniciarse indistintamente cualquiera de los medicamentos.

hacerse después de haber demostrado su ineffectividad llevándolo a la dosis máxima. La asociación de medicamentos puede ser necesaria y eficaz. La combinación alfametildopa + betabloqueador se contraindica dado por la acción farmacológica de la alfametildopa y está mediada por un metabolito adrenérgico que requiere la integridad del sistema simpático (108).

Durante la hospitalización materna se recomiendan además las siguientes medidas:

- Reposo en decúbito lateral
- Monitoreo de signos vitales cada hora por 4 horas y luego cada 4 horas.
- Control de peso y proteinuria 2 veces/día.
- Dieta normosalina hiperproteica.

La evaluación del bienestar fetal y materno está especificada en el cuadro 3 y debe registrarse estrictamente en todas las pacientes hospitalizadas. Se recomienda la investigación de los tiempos de coagulación en estas pacientes puesto que se ha demostrado que 15-20% de ellas tienen anticoagulante lúpico positivo.

Grupo III

El tercer grupo de pacientes corresponde a la denominada preeclampsia severa; incluye las embarazadas con niveles de presión arterial iguales o superiores a 160/110 mm Hg con ausencia de síntomas. En estas pacientes se recomienda

Cuadro 3
DETERMINACION DEL BIENESTAR FETAL Y MATERNO

EVALUACION DEL BIENESTAR FETAL DURANTE LA HOSPITALIZACION

* Control diario de movimientos fetales.

* Monitoría NST semanal.

* Ecografía semanal.

* Perfil biofísico/semanal.

* Amniocentesis para evaluar madurez pulmonar, si es necesario.

EVALUACION DEL BIENESTAR MATERNO

* Proteinuria dos veces al día (método de tiras reactivas)

* Creatinina semanal.

* Acido úrico semanal.

* Depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 horas semanal.

* Enzimas hepáticas semanal.

* Hematocrito y recuento de plaquetas 2 veces a la semana.

* TP y TPT semanal.

tratamiento hipotensor por vía parenteral además de las medidas generales y de evaluación fetal y materna de la misma manera que se recomienda para el grupo anterior. La medicación ideal para el manejo inmediato de estas pacientes es la hidralazina pero, dada la dificultad para su consecución en nuestro medio, puede recomendarse la nifedipina por vía sublingual. Se recomienda previamente la instauración de una venoclisis con Lactato de Ringer dado que la farmacocinética de este medicamento por vía sublingual es absolutamente impredecible y puede producir caídas abruptas de la presión arterial con consecuencias letales en el flujo útero-placentario. Recomendamos incluso antes de administrar la dosis de nifedipina expandir el volumen intravascular con una carga de líquidos de 300 cc. Hemos encontrado esta medida de gran ayuda e incluso muchas veces las cifras de presión arterial descienden a valores más cercanos a los normales sólo con la administración de líquidos IV, lo cual se correlaciona con la fase hipovolémica en que puede encontrarse la enfermedad (109-110). Los medicamentos hipotensores de elección se encuentran en el cuadro 4. La medicación debe cambiarse a vía oral cuando las cifras de presión arterial diastólica se estabilicen en 100 mm Hg o menos.

Debe recordarse que el uso del diazóxido en las pacientes preeclápticas puede detener el trabajo de parto por cese de las contracciones uterinas, además se han documentado hiperglicemia fetal y materna y retención excesiva de sodio y agua con este medicamento (109).

Grupo IV

El cuarto grupo incluye aquellas pacientes que presentan síntomas de inminencia de eclampsia tales como cefalea

persistente, fotofobia, fosfenos, visión borrosa, dolor epigástrico, náusea, vómito hiperreflexia musculotendinosa y clonus. En una revisión de 67 casos Sibai y cols. encontraron que los síntomas con mayor frecuencia que precedieron a las convulsiones fueron: cefalea (82%), trastornos visuales (44%) y dolor epigástrico (19%) (referencia 111). La persistencia de este último síntoma debe alertar al médico hacia la posibilidad de un hematoma subcapsular hepático o el desarrollo de un síndrome HELLP.

Cuadro 4
DROGAS DE ELECCION PARA EL TRATAMIENTO DE LAS
PACIENTES CON CIFRAS DE PRESION ARTERIAL
160/110 MM HG.

* Ringer Lactato bolo inicial de 300 mg. Tomar TA en 5 minutos.

* Si la TA persiste en cifras elevadas iniciar cualquiera de los siguientes medicamentos:

NIFEDIPINA* Inicial 5-10 mg sublingual

* Puede repetirse la dosis cada 30 minutos si es necesario.

LABETALOL* Dosis inicial 20 mg IV.

* Dosis siguientes 10-80 mg c/10 minutos.

DIAZOXIDO* Inicial 30 mg IV.

* Dosis siguientes 30 mg c/10 minutos.

* Dosis máxima 300 mg.

NITROPRUSIATO* 30 microgramos/minuto.

* Mantenimiento 0.5-10 microgramos/minuto.

CLORPROMAZINA* Bolos de 5 a 10 mg IV.

Repetir c/5 minutos.

* Dosis máxima 50 mg.

El manejo suele ser igual al de las pacientes con eclampsia por lo cual las incluimos en el mismo grupo. El tratamiento de estas pacientes se enfoca a tres aspectos básicos:

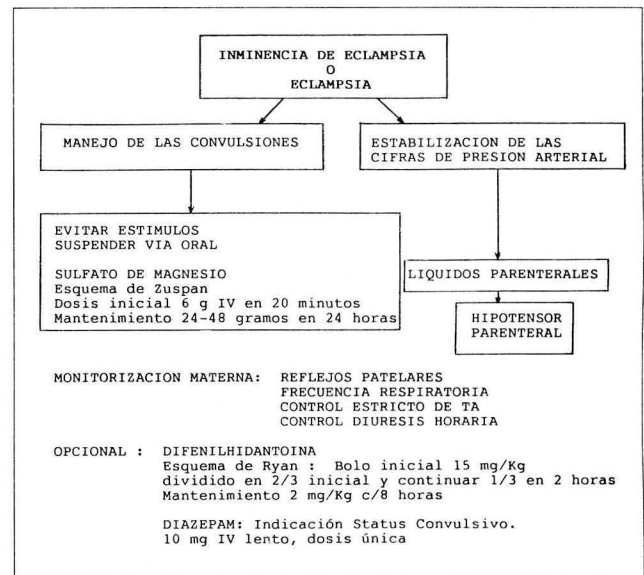
- Prevenir o controlar las convulsiones
- Controlar las cifras de presión arterial y llevarlas hasta un rango más seguro
- Iniciar el trabajo de parto

Prevención y control de las convulsiones

En este caso la droga de elección la constituye el Sulfato de Magnesio. Empleado correctamente es un medicamento muy seguro tanto para la madre como para el feto. No deprime el estado de conciencia ni altera los reflejos laríngeos a diferencia de otros anticonvulsivantes. Los regímenes más comúnmente usados del sulfato de magnesio son por vía intramuscular (Pritchard) y por vía intravenosa (Zuspan) (112-113). En nuestro medio se recomienda el uso

intravenoso (ver cuadro 5). La medicación debe suspenderse en ausencia de reflejos patelares o si el gasto urinario es menor de 25 ml en una hora, o, si la frecuencia respiratoria es menor de 12 por minuto. Los niveles terapéuticos de magnesio se encuentran en el rango entre 4.8 y 8.4 mg/dl. La ausencia de reflejos patelares o la depresión respiratoria son los signos iniciales de toxicidad y aparecen generalmente con niveles plasmáticos de 9 a 10 mg/dl. Otros signos y síntomas de la toxicidad por magnesio incluyen náusea, sensación de calor y «flushing». El antídoto en estos casos es el gluconato de calcio. También puede observarse disminución de la actividad uterina o cese de la misma durante el trabajo de parto.

Cuadro 5
INTERVENCION FARMACOLOGICA EN LAS PACIENTES
CON INMINENCIA DE ECLAMPSIA O ECLAMPSIA



La acción farmacológica del sulfato de magnesio comprende dos mecanismos diferentes: una acción curariforme indirecta que retarda la liberación de acetilcolina e interfiere con su transmisión a nivel de la placa neuromuscular, y una acción directa del catión disminuyendo la respuesta del músculo liso a aminas simpatomiméticas y a otras sustancias presoras, probablemente a nivel del endotelio. Estudios recientes han demostrado un incremento en la excreción de GMPc en pacientes con preeclampsia que reciben infusión de sulfato de magnesio. Posiblemente el efecto relajador en el músculo liso vascular esté mediado por este mecanismo directamente, o, en forma indirecta, a través del factor relajador del endotelio (114).

Su acción clínica se evidencia entre 5 y 10 minutos luego de la administración parenteral en bolo, con una disminución transitoria de la presión arterial que persiste más o menos 5 minutos. Este efecto no se evidencia cuando el magnesio se administra inicialmente en infusión continua ni persiste durante el mantenimiento (115-116).

Algunos autores recomiendan el uso del sulfato de magnesio en pacientes con enfermedad severa aún en

ausencia de síntomas de inminencia de eclampsia, con el fin de aprovechar sus efectos cardiovasculares (betabloqueador) y a nivel plaquetario (antiagregante) (117).

Otra opción terapéutica de uso creciente y que ha mostrado eficacia y seguridad es la difenilhidantoína, encontrándose estudios publicados en nuestro medio (118-119).

Control de la hipertensión

Se recomiendan los medicamentos por vía parenteral descritos en el cuadro 4.

Trabajo de parto y parto

Si la paciente se encuentra ya en trabajo de parto y la monitoría fetal no lo contraindica puede reforzarse la actividad uterina con oxitocina. En un gran porcentaje de pacientes la inducción del trabajo de parto suele culminar con éxito a pesar de un cérvix desfavorable. Se indicará la intervención cesárea en casos de cérvix no favorable con edad gestacional menor de 32 semanas y bajo anestesia general balanceada. Durante el trabajo de parto y parto las pacientes deben permanecer monitorizadas estrechamente teniendo en cuenta particularmente el balance de líquidos administrados y eliminados puesto que la forma severa de la enfermedad puede complicarse con edema pulmonar, alteración de la permeabilidad vascular o insuficiencia renal (120-121).

Para el trabajo de parto se recomienda la analgesia materna con dosis bajas de meperidina IV (25-50 mg) y analgesia peridural. La anestesia peridural no se recomienda, pues existe controversia aún respecto a su efecto benéfico en el flujo útero-placentario y, se contraindica definitivamente en caso de sufrimiento fetal agudo, coagulopatías, trombocitopenia o prolongación del tiempo de sangría.

En el postparto debe continuarse una estricta monitoría materna incluyendo el control de diuresis durante 24 horas. La administración de sulfato de magnesio deberá continuarse hasta las primeras 12 horas de puerperio (122).

¿Puede prevenirse la preeclampsia?

Algunos estudios epidemiológicos realizados en la última década demostraron la relación existente entre diferentes hábitos dietéticos y el desarrollo de hipertensión en el embarazo. Esto permitió diseñar algunas estrategias para la prevención de la enfermedad. Posteriormente, y con el empleo en gran escala de tratamientos antiagregantes, se inició la exploración de estos medicamentos en pacientes preeclámpicas y también en pacientes de riesgo para desarrollar la enfermedad. El cuadro 6 reúne las principales líneas de investigación a este respecto. A continuación ampliaremos brevemente los de mayor relevancia en este momento.

Papel del calcio

Se ha demostrado que el calcio administrado como suplemento nutricional disminuye en forma significativa la sensibilidad vascular a la angiotensina II. La incidencia de preeclampsia contra placebo en pacientes de riesgo para desarrollar la enfermedad también ha sido significativamente menor en los diferentes estudios. Se concluye de

Cuadro 6
PRINCIPALES LINEAS DE INVESTIGACION ORIENTADAS A
PREVENIR EL DESARROLLO DE PREECLAMPSIA.
TOMADO DE REPKE JT, REFERENCIA 123

Nutricionales	Dieta baja en sodio Dieta hiperproteica Suplemento de calcio Suplemento de magnesio Suplemento de zinc Suplemento de ácido linoleico
Farmacológicos	Teofilina Antihipertensivos Dipiridamol Acido acetilsalicílico Heparina Alfatocoferol (Vitamina E) Diuréticos

estos estudios que la administración de suplemento de 2 gramos por día de calcio, durante el tercer trimestre es efectivo para reducir la incidencia de HIE en pacientes de riesgo (124-127).

Por otra parte es bien conocida la asociación de hipocalciuria con preeclampsia, probablemente determinada por disfunción tubular renal intrínseca y no relacionada con los niveles de hormona paratiroidea (eje PTH-calcitriol) (128). Se ha sugerido además que este valor de calcio urinario pueda considerarse una prueba de diagnóstico precoz de la enfermedad tan valiosa como otras ya bien establecidas en la actualidad y marcadoras de lesión endotelial, por ejemplo la determinación de fibronectinas (129-130), u otras aún en fases iniciales de investigación como los niveles de cromo (131). El valor crítico hallado se encuentra hacia los 170 ± 30 mg/24 horas de calcio urinario, teniendo como valor normal de excreción 300 ± 15 mg/24 horas (130).

Se encuentra en investigación la asociación entre otros elementos, principalmente magnesio, zinc y selenio, con el desarrollo de la enfermedad, sin embargo, aún los resultados son controvertidos (132-135).

Papel de los fármacos antiagregantes

Es claro que el vasospasmo y la agregación plaquetaria son mecanismos implicados en la HIE, resultando finalmente en disbalance en la relación Tromboxano A2/ Prostaciclina I2. Con estas bases se han desarrollado ya muchos trabajos de investigación que intentan manipular farmacológicamente esta situación y existe en la actualidad suficiente evidencia que demuestra que el empleo de aspirina en dosis bajas puede disminuir la severidad de la enfermedad o retrasar la instauración del cuadro hipertensivo al parecer por disminución de la sensibilidad vascular a la angiotensina II (136-140).

La dosis recomendada es de 60-80 mg/día de ácido acetilsalicílico, con la cual se ha demostrado inhibición selectiva de la producción de Tromboxano A2 hasta en el 97% de los valores basales durante la segunda semana de tratamiento (136, 141). Los efectos benéficos se han demostrado en la madre y en el feto puesto que su acción farmacológica se encuentra no sólo en la circulación materna sino en la placenta, tanto en el trofoblasto como en el estroma (142-143).

Por otra parte se encuentran en la literatura publicaciones que sostienen que esta terapéutica no mejora el curso de la enfermedad (144). Posiblemente sea necesaria más información, sin embargo, en la actualidad es recomendable iniciar este tipo de medida terapéutica en pacientes de riesgo reconocido para desarrollar la enfermedad, o, en pacientes con preeclampsia que cursen un embarazo lejos del término.

Papel de las sustancias antioxidantes

Dado que la peroxidación lipídica no controlada, principalmente de ácidos grasos poliinsaturados y colesterol, altera la integridad estructural y funcional de las membranas biológicas, y que se ha demostrado en pacientes preeclámpicas una disminución en los mecanismos protectores antioxidantes, se ha sugerido la manipulación farmacológica con sustancias antioxidantes con el fin de impedir la posible lesión endotelial iniciadora de la enfermedad. Se encuentran en la literatura reportes de la utilización de betacarotenos, vitamina E y ácidos omega-3, sin embargo, no hay suficientes estudios que sostengan esta hipótesis y, en nuestro parecer, no recomendamos su utilización hasta disponer de mayor información (145-146).

BIBLIOGRAFIA

1. Sibai BM., Taslimi M et al. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 152: 32-37.
2. Sibai BM. Preeclampsia-eclampsia. *Curr. Probl. Obstet. Gynecol. Fertil.* Jan/Feb 1990; 1-45.
3. Gant NF., Worley RJ. Hipertensión en el embarazo, conceptos y tratamiento. México D.F. Ed. El Manual Moderno S.A., 1982.
4. OMS. Trastornos hipertensivos del embarazo. Serie de informes técnicos, 1987; 758 (8).
5. Zuspan FP. The hypertensive disorders of pregnancy: Report of a WHO Study Group. Technical report series, 1987, WHO, Geneva, No. 758.
6. Zuspan FP. New concepts in the understanding of hypertensive diseases during pregnancy. An overview. *Clin in perinatol* 1991; 18(4): 72-80.
7. Lindheimer MD., Katz AI. Preeclampsia. pathophysiology, diagnosis and management. *Ann. Rev. Med.* 1989; 40: 233-250.
8. Pritchard JA., MacDonald PC., Gant NF. Hypertension in pregnancy. In *Williams Obstetrics*. 17th ed, Norwalk Connecticut, 1985. Appleton-Century-Crofts.
9. Coodlin CR. Expanded toxemia syndrome or gestosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 154: 151.
10. Villar MA., Sibai BM. Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic blood pressure during third trimester. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 160: 419-423.
11. Lindheimer MD., Katz AI. Hypertension in pregnancy. *New Engl. J. Med.* 1985; 313: 675-680.
12. Doan-Wiggins L. Hypertensive disorders in pregnancy. *Emergency Med. Clin. North. Am.* 1987; 5(3): 723-734.
13. Chesley LC. Hypertension in pregnancy: definitions, familiar factors and remote prognosis. *Kidney International* 1980; 18: 234-240.
14. Gleicher N., Boler LR., Norusis M et al. Hypertensive diseases of pregnancy and parity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 154: 1044-1049.
15. Sibai BM. Eclampsia: I. Observations from recent 67 cases *Obstet. Gynecol.* 1981; 58: 609-613.
16. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. In *Hypertension and pregnancy*, *Clin in perinatol* 1991; 18: 4.
17. Calero R. Enfermedad vascular hipertensiva crónica Memorias del curso: Complicaciones médicas en el embarazo, Experiencia Institucional IMI, Bogotá, noviembre 11-12, 1988.
18. Mabie WC., Pernoll ML., Biswas MK. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67: 197-205.
19. Sibai BM. Chronic hypertension during pregnancy. In *Sciarra Gynecology and Obstetrics*, Philadelphia, Ed. JB Lippincott Co, 1989; 2(30): 1-8.
20. Gant NF., Daley GL., Chand S. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J. Clin. Invest.* 1973; 52: 2684.
21. Gant NF., Whalley P et al. A prospective study of angiotensin II pressor responsiveness in pregnancies complicated by chronic essential hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977; 127: 369.
22. St Louis J., Sicotte B. Prostaglandin -or endothelium- mediated vasodilation is not involved in the blunted responses of blood vessels to vasoconstrictors in pregnant rats. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 684-692.
23. Romero R., Lockwood CH., Oyarzun E. Toxemia: New concepts of old disease. *Sem in perinatol* 1988; 12(4): 302-323.
24. Hodari AA. Chronic uterine ischemia and reversible experimental «toxemia of pregnancy». *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1967; 97: 597-607.
25. Robertson WP., Khong TY., Brosens IA. The placental bed biopsy: Review for three european centers. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 155: 401.
26. Brosens IA. Morphological changes in the uteroplacental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet. Gynecol.* 1977; 4: 583-593.
27. Shanklin DR., Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia. Placental bed and uterine boundary vessels. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 735-741.
28. De Jong CL., Dekker GA., Sibai BM. The renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia. A review. *Clin Perinatol* 1991; 18(4): 683-711.
29. Kregg JH., Katz VL. A proposed relationship between vasopressinase altered vasopressin and preeclampsia. *Med Hypotheses* 1990; 31(4): 283-287.
30. Friedmann SA., Taylor RN., Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia. En *Hypertension and pregnancy*. *Clin in perinatol* 1991; 18(4): 661-682.
31. Miyamoto S., Shimokawa H., Sumioki H., Touno A., Nakuno H. Circadian rhythm of plasma atrial natriuretic peptide, aldosterone and blood pressure during the third trimester in normal and preeclamptic pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 158: 393.
32. Thammau GR. The preeclampsia-eclampsia syndrome. En *Obstetrics, Gynecology and Fertility Year Book*. Medical Publishers, INC, 1985; 8: 24.
33. Weir RJ., Frase R., Levr AF et al. Plasma in hypertensive disease of pregnancy. *Lancet* 1973; 1: 191.

34. Laragh JH. Atrial natriuretic hormone, the renine angiotensin axis and blood pressure during the third trimester in normal and preeclamptic pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 313: 1330.
35. Symonds EM. The placenta and the renin-angiotensin system. *J. Reprod. Med.* 1979; 23: 129-133.
36. Tsukimori K., Maeda H et al. The possible role of endothelial cells in hypertensive disorders during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1992; 80: 229-233.
37. Rodríguez KA. La adaptación cardiovascular al embarazo. RCC (en curso de impresión).
38. Rafferty TD., Berkowitz RL. Hemodynamics in patients with severe toxemia during labor and delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980; 138: 263-270.
39. Easterling TR., Benedetti TJ., Schmucker BC et al. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet. Gynecol.* 1990; 76: 1061-1069.
40. Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1972; 112: 440-448.
41. Sibai BM., Anderson GD., Spinnato JA et al. Plasma volume findings in patients with mild pregnancy induced hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983; 147: 16-19.
42. Buchan PC. Preeclampsia: A hyperviscosity syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 142: 111-112.
43. Phelan JP., Yurth DA. Severe preeclampsia. Peripartum hemodynamic observations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 144: 17-22.
44. Vane JR., Angaard MD., Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *New. Engl. J. Med.* 1990; 323(1): 27-36.
45. Ferris TF. Pregnancy, preeclampsia and the endothelial cell. *New. Engl. J. Med.* 1991; 325(20): 1439-1440.
46. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vasculoepithelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
47. Endothelins (Editorial): *The Lancet* 1991, 337 (Jan 12): 79-80.
48. Schiff E., Ben-Baruch G., Peleg E et al. Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 624-628.
49. Kamoi K., Sudo N et al. Plasma endothelin-1 levels in patients with pregnancy-induced hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1486-1487.
50. Ballegeer VC., Spitz B., De Baene LA et al. Platelet activation and vascular damage in gestational hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 629-633.
51. Ignarro LJ. Byosynthesis and metabolism of endothelium derived nitric oxide. *Ann. Rev. Pharmacol Toxicol* 1990; 30: 333.
52. Myatt L., Brewer AS et al. Attenuation of the vasoconstrictor effects of thromboxane and endothelin by nitric oxide in the human fetal-placental circulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 224-230.
53. Gerlach H., Esposito C., Stern DM. Modulation of endothelial hemostatic properties. An active role in the host response. *Ann Rev Med* 1990; 41: 15.
54. Newby AC., Henderson AH. Stimulus-secretion coupling in vascular endothelial cells. *Ann. Rev. Physiol.* 1990; 52: 661.
55. Everett RB., Worley RJ et al. Oral administration of theophylline to modify pressor response to angiotensin II in women with pregnancy-induced hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978; 132: 359-363.
56. Moncada S., Palmer RM., Higgs EA. Prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor: Biological interactions and significance. *Thrombosis and haemostasis. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Leuven University Press*, 1987.
57. Friedmann SA. Preeclampsia: A review of the role of prostaglandins. *Obstet. Gynecol.* 1988; 71: 122-137.
58. Fitzgerald DJ., Entmann SS et al. Decreased prostaglandin biosynthesis preceding the clinical manifestations of pregnancy-induced hypertension. *Circulation* 1987; 75: 956-963.
59. Pinto A., Sorrentino R., Sorrentino P et al. Endothelial-derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164: 507-513.
60. Chang JK., Roman C., Heymann MA. Effect of endothelium-derived relaxing factor inhibition on the umbilical-placental circulation in fetal lambs in utero. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 727-734.
61. Weiner CP., Thompson LP et al. Endothelium-derived relaxing factor and indomethacin-sensitive contracting factor alter arterial contractile responses to thromboxane during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 1171-1181.
62. Molnar M., Hertelendy F. Nw-Nitro-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis, increases blood pressure in rats and reverses the pregnancy-induced refractoriness to vasopressor agents. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 1560-1567.
63. Khong TY., Sawyer IH., Heryet AR. An immunohistologic study of endothelialization of uteroplacental vessels in human pregnancy-evidence that endothelium is focally disrupted by trophoblast in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 751-756.
64. Phelps SJ., Cochran EB., Gonzalez-Ruiz A et al. The influence of gestational age and preeclampsia on the presence and magnitude of serum endogenous digoxin-like immunoreactive substance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 158: 34-39.
65. Hirai N., Yanalharu T et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159: 27-31.
66. Castro C., Kato Y., Braunstein D. Secretion of atrial natriuretic factor by cytotrophoblast in vitro. En Society for gynecologic investigation, 36 th meeting, San Diego, California, 1989; 188.
67. Atrial natriuretic factor: structure and functional properties. *Kidney Int.* 1985; 27: 607-615.
68. Laragh JH. Atrial natriuretic hormone, the renin aldosterone axis and blood pressure-electrolyte homeostasis. *New. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1330-1340.
69. Rutherford AJ., Anderson JV., Elder MG., Bloom SR. Release of atrial natriuretic peptide during pregnancy and immediate puerperium. *Lancet*, 1987, April 18: 308.
70. Redman CW., Abington MJ., Botton PG et al. Plasma betathromboglobulin in preeclampsia. *Lancet* 1977; 2: 248-250.
71. Saleh AA., Bottoms SF., Gant NF et al. Hemostasis in hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1988; 71: 719-722.
72. Lazarchick J., Stubbs TM et al. Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 154: 1050-1052.
73. Weiner CP., Brandt J. Plasma antithrombin activity and aid to the diagnosis in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 142: 275-281.
74. Rappaport VJ., Hirata G., Yak HK et al. Anti-vascular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 138-146.
75. Puffer WH., Cheek ES., Oakes KG et al. Vasoactive effect of sera from preeclamptic patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 142: 468.
76. Rodgers GM., Taylor RN., Roberts JM. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159: 908.
77. Omar HA., Figueroa R., Omar RA et al. Hydrogen peroxide and reoxygenation cause prostaglandin-mediated contraction of human placental arteries and veins. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 201-207.
78. Sorokin G., Grant NM., Egan BM., Lombard JH. Cyclooxygenase products do not modulate angiotensin II-induced contractions of human chorionic plate arteries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 110-114.
79. Tsukimori K., Maeda H., Shingu M et al. The possible role of endothelial cells in hypertensive disorders during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1992; 80: 229-233.
80. Davidge ST., Hubel CA., Brayden RD et al. Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 1992; 79: 897-901.
81. Bardeguet AD., McNerney R., Frieri M et al. Cellular immunity in preeclampsia: alterations in T-lymphocyte subpopulations during early pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77: 859-862.
82. Sibai BM. Immunologic aspects of preeclampsia. En *Immunologic disturbances in pregnancy. Clin. Obstet. Gynecol.* 1991; 34(1): 27-34.
83. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108(5): 1023-1038.
84. Kunt WD. Supine pressor (roll-over) test: an evaluation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980; 137: 764-768.
85. Arias F. Hypertension during pregnancy. En *High Risk Pregnancy and Delivery. St Louis, 1984. the Cv Mosby Co.* 6: 91-120.

86. Amarís O., Guzmán F., Vargas F y cols. Fórmulas y definiciones en cuidado crítico. En *Cardiología del adulto-revisión de temas*. RCC 1990; 3: 219.
87. Ales KL., Norton ME., Druzin ML. Early prediction of antepartum hypertension. *Obstet. Gynecol.* 1989; 73: 928.
88. Pickering TG. Clinical applications of ambulatory blood pressure monitoring: The white coat syndrome. *Clin. Invest. Med.* 1991; 14: 212.
89. Reiss RE., O'shaughnessy RW, Quilligan ET., Zuspan FP. Retrospective comparison of blood pressure course during preeclamptic and matched control pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156: 894-898.
90. Villar J., Repke J et al. The measuring of blood pressure during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1019-1024.
91. Jochenning AR., Barron WM. Indirect blood pressure measurement in pregnancy: Korotkoff phase 4 versus phase 5. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 577-580.
92. Lindheimer MD., Katz AI. The renal response to pregnancy. *The Kidney*, 1981, Brenner and Rector Ed. WB Sanders Co. 33: 1762.
93. Balcells A. *La Clínica y el Laboratorio*. Barcelona, 1981, Ed. Marín S.A. 1: 17-19.
94. Boler L., Zbella EA. Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine sample. *Obstet. Gynecol.* 1987; 70: 99-100.
95. Sibai BM. Preeclampsia-Eclampsia: Clinical Obstetrics. En *Sciarra Gynecology and Obstetrics*, Philadelphia, 1988, JB Lippincott Co. 2: 4.
96. Sibai BM., Tashimi M et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in preeclampsia-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 155: 501.
97. Gilstrap LC., Cunningham FG., Walley PJ. Management of pregnancy-induced hypertension in the nulliparous patient remote from term. *Sem Perinatol* 1978; 2: 73.
98. Rodríguez KA. Crisis Hipertensivas. En *Cardiología del Adulto-Revisión de Temas*, RCC 1988; 2(6): 449-455.
99. Redman CW., Beilin LJ., Bonnar J. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: blood pressure control and side effects. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1977; 84: 419.
100. Rubin PC., Butters L., Low RA., Reid JL. Clinical pharmacological studies with prazosin during pregnancy complicated by hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1983; 16: 543.
101. Sandstrom B. Antihypertensive treatment with metoprolol in pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1978; 9: 125-204.
102. Pickles CJ., Symonds EM., Pipkin FB. The fetal outcome in a randomized double-blind controlled trial of labetalol versus placebo in pregnancy-induced hypertension. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 96: 38-43.
103. Plouin PF., Breart FM et al. Comparison of antihypertensive efficacy and perinatal safety of labetalol and methyldopa in the treatment of hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 95: 868-876.
104. Fenakel K., Fenakel G., Appelman Z et al. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77(3): 331-337.
105. Rogers RC., Sibai BM., Whybrew D. Labetalol pharmacokinetics in pregnancy-induced hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 362-366.
106. Walker JJ., Calder AA., Greer I. Treatment of acute pregnancy-related hypertension: labetalol and hydralazine compared. *Postgrad Med. J.* 1983; 59(suppl 3): 168.
107. Naden RP., Redman CWG. Antihypertensive drugs in pregnancy. Symposium on medical disorders during pregnancy. *Clin. Perinatol* 1985; 12: 521-538.
108. Berkowitz R., Coustain D., Mochizuki T. *Manual de farmacología en el embarazo*. Salvat S.A., Barcelona 1990; 281.
109. Venkata SR. Hypertensive crisis. En Symposium on cardiovascular emergencies. *Cardiol Clin.* 1984; 2(2): 211-224.
110. Rubenstein EB., Escalante C. Hypertensive Crisis. *Critical Care Clin.* 1989; 5(3): 477-495.
111. Sibai BM., Mc Cubbin JH., Anderson GD et al. Eclampsia I. Observations from 67 recent cases. *Obstet. Gynecol.* 1981; 58: 609-613.
112. Pritchard JA., Cunningham FG., Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital Protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984; 148: 951.
113. Zuspan FP. Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1966; 9: 945.
114. Barton JR., Sibai BM., Ahokas RA et al. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia is associated with increased urinary cyclic guanosine monophosphate excretion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 931-934.
115. Young BK., Weinstein HM. Effects of magnesium sulfate on toxemic patients in labor. *Obstet. Gynecol.* 1977; 49: 681.
116. Cotton DB., Gonik B., Dorman KF. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: acute effects of intravenous magnesium sulfate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984; 148: 162-165.
117. Sibai BM. Magnesium sulphate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 162(5): 1141-1145.
118. Dommissie J. Phenytoin sodium and magnesium sulphate in the management of eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 97: 104.
119. Vázquez D., Cardoso B., Plata M., Torres L. Estudio comparativo entre sulfato de magnesio y difenilhidantoina en la preeclampsia grave y eclampsia. Resúmenes XVIII Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. Barranquilla, diciembre, 1990. En *Rev. Col. Obstet. Gynecol.* 42S(4): 18.
120. Benedetti TJ., Kates R., Williams V. Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 152: 330-334.
121. Hou S. Acute and chronic renal failure in pregnancy. En *Critical Care Obstetrics*, 2nd. Ed, Boston, 1991, Blackwell Scientific Publications, 22: 433.
122. Sibai BM., Lipshitz J et al. Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1981; 57: 199.
123. Repke JT. Prevention of preeclampsia. En *Hypertension and pregnancy*. Clin. Perinatol 18(4): 779-792.
124. Belizan JM., Villar J., Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension; up to date evidence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 158: 898-902.
125. Kawasaki N., Matsui K., Nakamura T et al. Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 153: 576-582.
126. Villar J., Repke J., Belizan JM et al. Calcium supplementation reduces blood pressure during pregnancy: Results from a randomized clinical trial. *Obstet. Gynecol.* 1987; 70: 317-322.
127. Belizan JM., Villar J., Gonzalez L et al. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *New. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1399-1405.
128. Frenkel Y., Barkai G., Mashiah S., Dolev E et al. Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77(5): 689-691.
129. Brubaker DB., Ross MC., Marinoff D. The function of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 526-531.
130. Sanchez-Ramos L., Jones DC., Cullen MT. Urinary calcium as an early marker for preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77: 685.
131. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in pregnancy-induced hypertension (Editorial) *Am. J. Hyperten.* 1991; 4(8): 700-708.
132. Sibai BM., Villar MA., Bray E. Magnesium supplementation during pregnancy: A double blind randomized controlled clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 115-119.
133. Mahomed K., James DK., Golding J et al. Zinc supplementation during pregnancy. A double blind randomized controlled trial. *Br. Med. J.* 1989; 299: 826.
134. Favier A., Favier M. Effects of zinc deficiency in pregnancy on the mother and the newborn. *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* 1990; 85(1): 13-27.
135. Behne D., Wolters SL. Selenium content ad glutathione peroxidase activity in the plasma and erythrocytes of nonpregnant and pregnant women. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem* 1979; 17: 133-135.
136. Sibai BM., Mirro R., Chesney CM et al. Low dose aspirin in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1989; 74: 551-557.
137. Sanchez-Ramos L., O'Sullivan MJ, Garrido-Calderón J. Effect of low-dose aspirin in angiotensin II pressor response in human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156: 193-194.

138. Elder MG., DeSwiet M., Robertson A et al. Low-dose aspirin in pregnancy. *Lancet* 1988; 1: 410.
139. Schiff E., Peleg E., Goldenberg M et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of Thromboxane A2 to Prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 351-356.
140. Brown CE., Gant NF., Cox K et al. Low dose aspirin: II. Relationship of angiotensin II pressor responses, circulating eicosanoids, and pregnancy outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163: 1853-1861.
141. Benigni A., Gregorini G., Frusca T et al. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of Thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 357-362.
142. Walsh SW. Physiology of low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia. *Sem Perinatol* 1990; 14(2): 152-170.
143. Diss EM, Gabbe SG, Moore JW. Study of thromboxane and prostacyclin metabolism in an in vitro model of first-trimester human trophoblast. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 1046-1052.
144. Schiff E., Barkai G., Ben-Baruch G et al. Low dose aspirin does not influence the clinical course of woman with mild pregnancy-induced hypertension. *Obstet. Gynecol.* 1990; 76: 742-744.
145. Davidge ST., Hubel CA., Brayden RN et al. Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 1992; 79: 897-901.
146. Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165(1): 1701-1704.

**Correos
de Colombia**



Adpostal

Estos son nuestros servicios ¡utilícelos!

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

Teléfonos para quejas y reclamos: 334-03-04
341-55-36
Bogotá

***Cuenta con nosotros
Hay que creer en los Correos de Colombia***