

EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS EN EL EMBARAZO

El presente artículo es una actualización al mes de agosto del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

Los procesos hipertensivos constituyen la complicación médica más frecuente durante el embarazo, afectando al 10 al 20% de todas las gestaciones. La preeclampsia complica al 5 al 14% de los embarazos en todo el mundo, y afecta al 5 al 8% de las mujeres embarazadas en EE.UU., siendo responsable del 7,5% de las muertes maternas. En el año 1994, en Inglaterra se estimaba que la incidencia anual de eclampsia alcanzaba al 4,9 por 10.000 embarazos, siendo la hipertensión arterial la causa del 20% de las muertes maternas. En los países en desarrollo, la preeclampsia-eclampsia puede producir hasta el 30% de las muertes maternas. La hipertensión también contribuye significativamente a la morbilidad perinatal. En nuestro país se estima que el 40% de las muertes fetales y el 34% de las muertes neonatales están relacionadas con trastornos hipertensivos durante el embarazo. Se debe tener en cuenta que algunas de estas muertes son evitables.

Las mujeres embarazadas pueden presentar dos tipos característicos de hipertensión arterial: a) la hipertensión inducida por el embarazo, y b) la hipertensión independiente del embarazo y por lo común preexistente a éste.

DEFINICIÓN

De acuerdo a los criterios establecidos por el National Heart Lung and Blood Institute/National Institutes of Health (NHLBI/NIH), en la mujer embarazada la hipertensión se define como un nivel de presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más o un nivel de presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más. El Working Group ha recomendado que el término hipertensión gestacional reemplace al término hipertensión inducida por el embarazo para describir los casos en los cuales la elevación de la presión arterial sin proteinuria se desarrolle en una mujer luego de 20 semanas de gestación, con retorno de los niveles de presión arterial a lo normal luego del parto. Un cuarto de las mujeres con hipertensión gestacional desarrollan proteinuria, cuadro que constituye la preeclampsia.

La preeclampsia es un síndrome de etiología desconocida caracterizado por el desarrollo secuencial de edema facial y de los miembros inferiores, hipertensión arterial y proteinuria después de las 20 semanas de gestación. La proteinuria se define por una concentración de proteínas de 1 g/L o más en al menos dos muestras de orina al azar tomadas con seis horas de diferencia, o más de 300 mg/L en un período de 24 horas. La proteinuria puede ser una manifestación tardía de la preeclampsia.

Una paciente con preeclampsia puede desarrollar crisis convulsivas, en cuyo caso el proceso se define como eclampsia. La eclampsia es una enfermedad potencialmente fatal tanto para la madre como para el feto, lo cual depende de múltiples factores, siendo el más significativo la edad gestacional.

CLASIFICACIÓN

Ante una paciente embarazada con hipertensión arterial, es importante establecer si dicha hipertensión depende del embarazo o es una enfermedad independiente del mismo.

El American College of Obstetricians and Gynecologists, en el año 1972, propuso la siguiente clasificación de los trastornos hipertensivos en el embarazo: 1) preeclampsia-eclampsia, 2) hipertensión crónica, 3) hipertensión crónica con preeclampsia-eclampsia sobreagregada, y 4) hipertensión transitoria. Esta constituye probablemente la clasificación más simplificada existente, que ha sido ratificada recientemente por el National High Blood Pressure Education Working Group Report (2000), que ha modificado el concepto de hipertensión transitoria reemplazándolo por el de hipertensión gestacional.

Clínicamente, la preeclampsia se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial con proteinuria, edemas o ambas cosas, apareciendo habitualmente a partir de las 20 semanas de gestación. El diagnóstico de eclampsia se basa en la presencia de convulsiones en una paciente con hipertensión y proteinuria o edema generalizado, luego de las 20 semanas de gestación o dentro de las 48 horas posteriores al parto. En un estudio reciente realizado en Inglaterra, se comprobó que la eclampsia se desarrollaba antes del parto en el 38% de los casos, intraparto en el 18% y posparto en el 44%.

La mayoría de las pacientes con hipertensión crónica son reconocidas como hipertensas previamente al embarazo o durante las primeras 20 semanas de éste, siendo su etiología la hipertensión esencial, nefropatías, tumores suprarrenales, coartación de aorta u otras. Las hipertensas crónicas tienen de dos a cinco veces más posibilidades de desarrollar una preeclampsia (preeclampsia sobreimpuesta a una hipertensión crónica). Estas mujeres habitualmente son multíparas, presentan un aumento rápido de la presión arterial, con proteinuria de grado variable, edemas periféricos, alteraciones de la coagulación, insuficiencia renal e hipertensión intratable. El diagnóstico se basa en la preexistencia de hipertensión arterial y en el desarrollo en el embarazo de proteinuria y edemas. Existen varias dificultades con este diagnóstico. Las mujeres hipertensas no diagnosticadas pueden aparecer normotensas en el inicio del embarazo, debido al descenso normal de la presión arterial que comienza en el primer trimestre. Esto puede enmascarar la hipertensión preexistente, y cuando la hipertensión se hace evidente tardíamente en el embarazo puede interpretarse como gestacional. En ocasiones el diagnóstico se realiza varios meses después del parto, cuando la presión arterial no se normaliza como es de esperar con la hipertensión gestacional. Por otra parte, la preeclampsia rara vez puede aparecer antes de las 20 semanas de gestación y puede ser mal interpretada como una hipertensión crónica. Esta es la forma clínica con peor pronóstico fetal, acompañándose generalmente de retardo de crecimiento intrauterino.

La hipertensión gestacional es la que se desarrolla durante el tercer trimestre o en el puerperio, sin signos de preeclampsia (edema, proteinuria) y sin el reconocimiento de una hipertensión arterial crónica. La misma complica del 6 al 7% de los embarazos, y se resuelve luego del parto. El riesgo de preeclampsia sobreimpuesta es del 15 al 26%, pero este riesgo es influenciado por el momento de la gestación en el cual se desarrolla la hipertensión. La hipertensión

gestacional debe ser redefinida luego de 12 semanas del parto. Si la misma se resuelve, se define como hipertensión transitoria, mientras que si persiste se considera como hipertensión crónica.

FACTORES DE RIESGO

Se han reconocido una serie de factores de riesgo para el desarrollo de la preeclampsia, incluyendo un primer embarazo antes de los 20 años de edad, que constituye el factor de riesgo más común para la preeclampsia. La preeclampsia es un desorden principalmente del primer embarazo. Otros factores de riesgo incluyen gestaciones múltiples, preeclampsia en un embarazo previo, hipertensión crónica, diabetes pregestacional, enfermedades vasculares y del tejido conectivo, nefropatías, obesidad, edad de 35 años o más y raza afro-americana. La eclampsia en un embarazo es predictiva de su aparición en los sucesivos, y en un estudio se comprobó una incidencia de 46,8% en el segundo embarazo.

Estudios epidemiológicos recientes sugieren que las mujeres multíparas con diferentes padres tienen un riesgo aumentado de preeclampsia con respecto a las multíparas de un mismo padre, probablemente debido a un efecto protector de la exposición repetida a antígenos específicos. En un sentido similar, las mujeres con exposición sexual previa prolongada presentan menor riesgo de eclampsia que las mujeres con embarazo inmediato al inicio de su exposición a antígenos paternos.

Recientemente se ha identificado una asociación de la preeclampsia con trombofilias, en particular con la deficiencia heterocigota del factor V Leiden, la resistencia a la proteína C activada, homocistinemia y síndrome antifosfolipídico. Las mujeres que poseen ciertos desordenes metabólicos hereditarios parecen estar en riesgo de preeclampsia, específicamente aquellas que son heterocigotas para alteraciones de la β oxidación. Este último grupo es especialmente susceptible al desarrollo de hígado graso agudo del embarazo.

Varias líneas de evidencia sugieren que en la génesis de la preeclampsia se encuentran involucrados varios factores genéticos. Se han estudiado modelos genéticos, y parece que la presencia de diversas variantes genéticas o polimorfismos, posiblemente en conjunción con factores ambientales, pueden predisponer al desarrollo de preeclampsia. Los genes que se han asociado con el riesgo de desarrollar preeclampsia son numerosos, e incluyen el antígeno G leucocitario humano, el $TNF\alpha$, la angiotensina, la mutación del factor V Leiden, y la metilentetrahidrofolato reductasa. Recientemente se ha descrito una asociación entre la preeclampsia y el gen de la óxido nítrico-sintetasa endotelial en posición 298; esta variante genética también se ha asociado con otros desordenes vasculares tales como la hipertensión, el infarto de miocardio y el accidente cerebro vascular. Ha sido sugerida una nueva asociación entre un polimorfismo en el receptor β_2 adrenérgico y la preeclampsia; los individuos homocigotos para la glutamina en posición 27 en este gen parecen estar protegidos contra el desarrollo de preeclampsia.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la preeclampsia se ha dividido en dos estadios: alteraciones de la perfusión placentaria (estadio 1) y síndrome materno (estadio 2).

Estadio 1. A partir de los estudios de Wallenburg se admite que el defecto inicial de la preeclampsia sería una placentación anormal. La placenta se desarrolla primariamente a partir de células fetales conocidas como trofoblásticas. El trofoblasto inicialmente se diferencia en dos tipos, el citotrofoblasto, que constituye el elemento precursor de todas las células trofoblásticas subsecuentes y el sincitiotrofoblasto, que es responsable de la invasión de la decidua, y en particular, de las arterias espiraladas maternas. Existen dos ondas de invasión trofoblástica, una al inicio del embarazo y la otra alrededor de las 14 a 16 semanas de gestación. La invasión del sincitiotrofoblasto en las arterias espiraladas produce una dilatación de estas de aproximadamente cuatro a seis veces el tamaño original, aumentando de este modo el flujo sanguíneo disponible para el desarrollo del feto y de la placenta. En la preeclampsia, la invasión trofoblástica y la subsecuente remodelación de las arterias espiraladas, especialmente durante la segunda onda de invasión, es deficiente, resultando en un diámetro arterial de alrededor del 40% del correspondiente al embarazo normal. El resultado es la isquemia y la inadecuada perfusión placentaria en mujeres que eventualmente desarrollarán el cuadro clínico de preeclampsia.

Existen cuatro factores principales probablemente involucrados en el desarrollo de la preeclampsia: 1) maladaptación inmune, 2) isquemia placentaria, 3) estrés oxidativo, y 4) susceptibilidad genética. Estas categorías no son mutuamente excluyentes, y en realidad, la causa de la preeclampsia probablemente sea una combinación de las cuatro.

Durante la diferenciación normal del trofoblasto, la expresión de las moléculas de adhesión cambia de la de las células epiteliales (ej.: integrina α -6/ β 1, α 5/ β 5, E-cadherina) a la de las endoteliales (ej., integrina α -1/ β 1, α 5/ β 3, VS-cadherina). Este proceso se conoce como pseudo-vasculogénesis. El trofoblasto obtenido de mujeres con preeclampsia no presenta evidencias de pseudo-vasculogénesis. En forma simultánea, se producen otros cambios en el trofoblasto extravilloso, en la expresión de las células natural killer y en las células EVT. Se ha postulado que la alteración del balance entre estos grupos celulares en la preeclampsia conduce a una implantación defectuosa del trofoblasto.

Se admite que el desbalance entre los sistemas vasodilatadores y vasoconstrictores sería de la mayor importancia en la fisiopatología de la preeclampsia-eclampsia. En este sentido, los productos más estudiados son los eicosanoides tromboxano y prostaciclina. Un estudio multicéntrico reciente (Mills y col.) comprobó que muchos meses antes del inicio clínico de la preeclampsia se produce una reducción de la síntesis de prostaciclina pero no un aumento de la del tromboxano A₂, habiéndose atribuido a la deficiencia inicial de PGI₂, el mecanismo iniciador de la enfermedad.

La ausencia de una estimulación normal del sistema renina-angiotensina, a despecho de una hipovolemia significativa, y un aumento de la sensibilidad vascular a la angiotensina II y a la noradrenalina se han explicado por el mismo mecanismo: el defecto en la producción y/o activación de las prostaglandinas vasodilatadoras.

El aumento de la relación tromboxano/prostaciclina puede ser la causa de la destrucción selectiva de las plaquetas, en ocasiones acompañada por hemólisis microangiopática, reducción del flujo sanguíneo uteroplacentario con trombosis de las arterias espiraladas e infarto placentario.

Aunque el concepto de desbalance tromboxano/prostaciclina permite explicar la mayoría de los hallazgos clínicos de la preeclampsia, no se ha probado que dicho desbalance sea el único mecanismo patogénico involucrado. Las células endoteliales sintetizan muchas otras sustancias activas, incluyendo fibronectina, heparansulfato, interleukina 1, activador tisular del plasminógeno, factor de relajación vascular (óxido nítrico) y varias endotelinas vasoconstrictoras. No se conoce con exactitud el rol preciso que pueden desempeñar cada una de estas sustancias en la fisiopatología de la preeclampsia-eclampsia.

El sistema de coagulación ha sido extensamente estudiado en la preeclampsia-eclampsia. La mayoría de los estudios demuestran una disminución del nivel de antitrombina, un aumento en los niveles del complejo AT-trombina, un descenso en los niveles de proteína C y de plaquetas. Si bien algunos autores intentaron establecer un rol patogénico a estas modificaciones, la tendencia actual es a aceptar que las mismas son secundarias a la disfunción endotelial. La evidencia morfológica del daño endotelial generalizado la provee la glomeruloendoteliosis, lesión renal patognomónica del síndrome.

En los últimos años, Redman y colaboradores han propuesto una nueva hipótesis, sugiriendo que la disfunción endotelial sería parte de una reacción inflamatoria intravascular generalizada, que involucra a los leucocitos, así como a los factores de coagulación y al sistema del complemento. La propuesta es que la preeclampsia se produce cuando la respuesta inflamatoria intravascular al embarazo, propia de todas las embarazadas, se descompensa en casos particulares, ya sea porque el estímulo o la respuesta materna son exageradas. La conclusión es que no habría una causa específica para el desorden, sino que éste debe ser considerado como el extremo de un espectro de adaptación materna al embarazo.

Una serie de ensayos clínicos recientes, nuevos estudios fisiológicos y observaciones sobre la patogénesis han modificado el pensamiento sobre el origen de la preeclampsia. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es un mitógeno endotelial específico que desempeña un rol clave en la promoción de la angiogénesis. Su actividad es mediada primariamente por la interacción con dos receptores de tirosin-quinasas de alta afinidad: el *kinase-insert domain region* (KDR) y el *fms-like tyrosine kinase-1* (Flt-1), que se expresan en forma selectiva sobre la superficie celular del endotelio vascular. La modificación del Flt-1 resulta en la producción de una proteína endógena secretada referida como sFlt-1. El sFlt-1 no se adhiere a las membranas celulares y es secretado en la sangre materna. Allí puede antagonizar al VEGF circulante por su unión selectiva, impidiendo su adhesión a los receptores endógenos. El sFlt-1 también se une y antagoniza al factor de crecimiento placentario (PIGF), otro miembro de la familia VEGF que es producido predominantemente por la placenta. Estudios *in vitro* indican que un exceso de la producción de sFlt-1 placentario induce un estado antiangiogénico en el suero de pacientes preeclámpticas.

Se admite que el exceso de sFlt-1 producido por placentas preeclámpticas puede ser el responsable de la hipertensión y de la proteinuria induciendo una deficiencia de VEGF y PIGF y creando un estado antiangiogénico. El VEGF estimula la angiogénesis así como promueve la

vasodilatación por aumento de la producción de óxido nítrico y prostaciclina, moléculas que se encuentran disminuidas en la preeclampsia. Estas nuevas observaciones abren la posibilidad de una mejor comprensión del fenómeno de la preeclampsia y de diseñar nuevas líneas de tratamiento.

Estadio 2. El segundo estadio de la preeclampsia involucra la conversión de la maladaptación útero-placentaria en el síndrome sistémico materno, con sus proteiformes manifestaciones. El fracaso en producir los cambios cardiovasculares normales del embarazo resulta en hipertensión, reducción en el volumen plasmático, y alteraciones de la perfusión en virtualmente todos los órganos del cuerpo.

En el primer trimestre se produce un descenso en la presión arterial causado por vasodilatación activa, consecuencia de la acción de mediadores locales tales como la prostaciclina y el óxido nítrico. Esta reducción en la presión arterial afecta primariamente a la presión diastólica, evidenciándose un descenso de 10 mm Hg entre la 13 y la 20 semana de gestación. La presión arterial continúa disminuyendo hasta las 22-24 semanas, cuando se alcanza un nadir. Luego de esto, se produce un aumento gradual hasta el parto, cuando se logran los niveles de preembarazo. Inmediatamente después del parto la presión arterial habitualmente desciende, con un aumento en los cinco días siguientes.

En el embarazo normal, se produce una serie de cambios endocrinos que inducen la retención de agua y sal. Hacia el final del embarazo, se han retenido de seis a ocho litros de agua, que se distribuyen entre el feto, el fluido amniótico y los espacios viscerales. Todos los compartimentos fluidos se expanden. El volumen sanguíneo aumenta en un 40 a 50%. El volumen intravascular aumenta primariamente como resultado de un aumento en el volumen plasmático y secundariamente por un aumento en el volumen celular, resultando en la anemia fisiológica del embarazo. El aumento en el volumen intravascular produce un incremento en la dimensión del ventrículo izquierdo al final de la diástole. Los cambios en el volumen activan los receptores de volumen y estos receptores activan una serie de efectores que restauran la homeostasis variando la resistencia vascular, el volumen minuto cardíaco y la excreción renal de sodio y agua. El aumento en la frecuencia cardíaca y en el volumen de eyección producen un aumento del 40% en el volumen minuto cardíaco. La resistencia vascular periférica disminuye durante el embarazo normal debido a vasodilatación.

Como resultado de los defectos en la placentación se produce una falla en la progresión de las adaptaciones precedentes. La circulación hiperdinámica inicial del embarazo normal se convierte en una circulación de alta resistencia con bajo volumen cardíaco al inicio de la preeclampsia, a lo cual se asocia el síndrome de pérdida capilar y la proteinuria. Muchos autores sostienen que la cadena de eventos que conduce a la preeclampsia se inicia con la exacerbación del daño endotelial, seguido por un agotamiento de las funciones de rescate vasodilatador del endotelio, resultando en el estado de hipovolemia y vasoconstricción de la preeclampsia severa. El aumento de la resistencia vascular sistémica sería en parte secundario y compensatorio a la disminución del volumen minuto cardíaco y del volumen sanguíneo circulante. La conjunción de estos factores se manifiesta por hipertensión arterial.

En mujeres con preeclampsia, el flujo sanguíneo a los órganos está reducido, y pueden producirse hemorragias y necrosis. En el hígado, por ejemplo, se encuentran evidencias de

reducción de la perfusión con necrosis secundaria y hemorragia. En el corazón puede producirse una necrosis subendocárdica similar a la que se observa en el shock hipovolémico.

Una pregunta que no tiene respuesta es por qué la reducción en la perfusión de la placenta produce el síndrome materno. Es obvio que la reducción de la perfusión por sí no es suficiente para explicar esta situación. Algunos autores han postulado que la reducción de la perfusión puede interactuar con factores maternos para producir el síndrome materno. Estos factores pueden ser genéticos, conductuales o ambientales, incluyendo la hipertensión previa, obesidad, resistencia insulínica, diabetes, trombofilias y otros. Recientemente, se ha propuesto al estrés oxidativo como el punto de unión entre los dos estadios de la preeclampsia.

El estrés oxidativo se ha considerado como un mecanismo patogénico relevante en múltiples enfermedades, y su rol en la preeclampsia se ha propuesto desde hace más de 50 años. El estrés oxidativo queda definido por un exceso de especies reactivas de oxígeno en relación con los mecanismos de contraregulación representados por los antioxidantes endógenos. Las citoquinas producen la liberación de radicales libres como parte de su mecanismo de acción, mientras que los monocitos y neutrófilos activados liberan radicales libres cuando se ponen en contacto con el endotelio activado. El estrés oxidativo puede desencadenar la apoptosis en la placenta, produciendo la liberación de partículas de las microvellosidades que contienen lípidos oxidados, que pueden actuar en forma sistémica. El factor s-Flt descrito está aumentado con la hipoxia, y acompañado por la reperfusión, también puede aumentar la generación de radicales libres. En la actualidad se encuentran en estudio diversos protocolos para evaluar la eficacia de la terapéutica antioxidante en la prevención y tratamiento de la preeclampsia, con resultados discordantes (ver más adelante).

CUADRO CLÍNICO

La preeclampsia es un desorden proteinúrico hipertensivo que se desarrolla en la segunda mitad del embarazo. La misma se define por los hallazgos clínicos, que se indican en la Tabla 1. Los valores de presión arterial requeridos para el diagnóstico de preeclampsia incluyen una presión arterial sistólica por encima de 140 mm Hg y/o una presión diastólica mayor de 90 mm Hg (desaparición del latido

-fase V de Korotkoff-) determinadas en dos ocasiones separadas por lo menos por cuatro horas. También se requiere una excreción de proteínas en orina igual o mayor de 300 mg en 24 horas para certificar el diagnóstico.

En teoría son requeridos todos los signos clásicos para el diagnóstico, pero no siempre están presentes desde el comienzo, y no son predictivos de la posible aparición de complicaciones de la enfermedad. Se admite que el síndrome clínico es una manifestación de una enfermedad que comienza en los inicios del embarazo. La evolución del síndrome clínico puede ser dividida en tres fases, que comienza con cambios a nivel celular, progresa a cambios visibles dentro de la vasculatura, y culmina con el desarrollo de una enfermedad multiorgánica en pacientes con preeclampsia severa.

De acuerdo con el tipo y magnitud de las manifestaciones clínicas existentes, la preeclampsia se ha clasificado en leve y severa (Tabla 2).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas que definen la preeclampsia

A. Manifestaciones clínicas clásicas

Gestación	> 20 semanas
Hipertensión	Sistólica ≥ 110 mm Hg o diastólica ≥ 110 mm Hg o > 90 mm en dos días seguidos
Proteinuria	≥ 300 mg en 24 horas

B. Signos clínicos y hallazgos de laboratorio posibles

Signos fetales	Retardo de crecimiento Hipoxemia
Signos maternos	Excesiva ganancia de peso Edemas generalizados, edema laríngeo Ascitis Hemólisis, trombocitopenia Hemoconcentración, hipoalbuminemia Hipocalciuria, hiperuricemia Elevación de enzimas hepáticas Coagulopatía

Tabla 2. Clasificación de la preeclampsia en función de su gravedad

Manifestación clínica	Leve	Severa
Presión arterial sistólica	< 150 mm Hg	≥ 160 mm Hg
Presión arterial diastólica	< 100 mm Hg	≥ 110 mm Hg
Proteinuria	≥ 300 mg	≥ 5 g/24 hs.
Cefaleas	no	sí
Alteraciones visuales	no	sí
Dolor abdominal (epigastralgia)	no	sí
Convulsiones	no	sí (eclampsia)
Creatinina sérica	normal	elevada
Recuento plaquetario	≥ 100.000	< 100.000
Aumento enzimas hepáticas	no	sí (HELLP)
Oliguria	no	< 400 ml/24 hs.
Retardo de crecimiento fetal	no	sí
Edema agudo de pulmón	no	sí

DISFUNCIÓN ORGÁNICA EN LA PREECLAMPSIA SEVERA

Manifestaciones cardiovasculares. Si bien los datos obtenidos durante la preeclampsia no son uniformes, los estudios realizados en pacientes sin tratamiento demuestran un volumen minuto

cardíaco disminuido y un aumento de las resistencias periféricas. Se sugiere al respecto que la característica de la preeclampsia es una resistencia vascular sistémica que es inapropiadamente elevada en relación al valor del volumen minuto cardíaco. Tanto la presión capilar pulmonar como la presión venosa central parecen estar en los rangos inferiores de la normalidad.

En pacientes con preeclampsia severa, la albúmina plasmática está disminuida, habitualmente como resultado de la excreción en la orina y de la pérdida de albúmina a nivel capilar. Como resultado, la presión coloidosmótica disminuye significativamente.

Uno de los criterios mayores de la definición tradicional de preeclampsia es la presencia de edema. El mismo, sin embargo, no es actualmente utilizado por muchas autoridades debido a que la mayoría de las mujeres grávidas normales desarrollan edema de decúbito, el cual puede ser generalizado en el 30% de las mismas. En un estudio epidemiológico no se constató que el edema ni el aumento de peso materno se asocien con efectos fetales adversos. Por otra parte, se ha comprobado que hasta el 40% de las mujeres eclámpicas no presentan edemas.

Una de las complicaciones más severas de la preeclampsia es el edema agudo de pulmón. Sibai y colaboradores establecieron una incidencia de edema pulmonar en la preeclampsia severa del 2,9%. Comprobaron además que el edema agudo de pulmón habitualmente no ocurre como una complicación aislada, sino que se presenta en asociación con la disfunción de otros órganos y sistemas. El edema agudo de pulmón en estas pacientes es secundario a varios mecanismos que pueden actuar aisladamente o en asociación, pudiendo ser cardiogénico o no cardiogénico, dependiendo del mecanismo involucrado.

Sólo el 30% de los casos de edema pulmonar en el contexto de la preeclampsia se producen antes del parto. La gran mayoría de estas pacientes presentan hipertensión crónica de base, y es más probable que se trate de múltiparas o de mujeres de edad avanzada. En el contexto de la hipertensión crónica con preeclampsia sobrepuesta, la resistencia vascular sistémica y las presiones de llenado izquierdas están aumentadas. Esto conduce a una disminución en el volumen minuto cardíaco y un aumento en la presión pulmonar, que culmina con el desarrollo de edema pulmonar. Un hecho adicional que puede predisponer al desarrollo de edema pulmonar es un aumento en la permeabilidad capilar con la consiguiente extravasación de fluido al intersticio.

Manifestaciones renales. Los especímenes de biopsia renal de mujeres con preeclampsia revelan un cambio que no se observa en ninguna otra forma de hipertensión. Denominada glomerulo-endoteliosis, la lesión consiste primariamente en un agrandamiento del glomérulo causado por una hipertrofia de las células endoteliales. Este hallazgo constituyó la base de la hipótesis que sostiene que los diversos cambios fisiopatológicos de la preeclampsia serían producidos por un blanco común, la célula endotelial. En este sentido, se encuentran presentes numerosos marcadores de activación endotelial en la circulación de mujeres preeclámpicas semanas o meses antes de la evidencia clínica de la enfermedad.

La mayoría de las mujeres con preeclampsia presentan una disminución leve o moderada de la perfusión renal con descenso de la filtración glomerular y elevación de los niveles de creatinina plasmática y de ácido úrico. Se debe tener en cuenta que los valores de estas determinaciones se encuentran disminuidos durante el embarazo (creatinina sérica normal $0,46 \pm$

0,06 mg/dl, ácido úrico 2 a 4 mg), y que valores aparentemente normales pueden representar la pérdida del 50% o más del funcionamiento renal.

Si bien la proteinuria, de origen glomerular, se considera un elemento definitorio de la preeclampsia, la misma habitualmente aparece en forma tardía en el curso de la enfermedad, y en algunas mujeres puede aparecer luego de la externación. Usualmente la proteinuria es no selectiva, ya que la permeabilidad incrementada provoca la pérdida de proteínas de alto peso molecular, tales como la transferrina y las globulinas. La excreción elevada de albúmina se acompaña por lo tanto de la eliminación de otras proteínas. La proteinuria habitualmente disminuye o desaparece dentro de la primera semana ulterior al parto y al descender la tensión arterial, pero en algunos casos la misma puede persistir por más de un mes.

El *clearance* de ácido úrico disminuye en la preeclampsia, y la hiperuricemia puede ser un elemento útil de diagnóstico. Los decrementos en el *clearance* de ácido úrico preceden a las alteraciones de la filtración glomerular, y la magnitud de la hiperuricemia se ha correlacionado con la contracción de volumen, la severidad de la preeclampsia y el pronóstico fetal.

Una proporción no establecida de pacientes con preeclampsia grave desarrollan oliguria en el curso de la enfermedad. El diagnóstico de oliguria debe basarse en un período de observación no menor de cuatro horas. Sibai y Mabie sugieren utilizar un volumen de orina de 100 ml en cuatro horas como criterio de oliguria. Otros autores definen la oliguria como menos de 500 ml en 24 horas. La misma puede ser secundaria a la hemoconcentración y a la disminución de la perfusión renal. La oliguria persistente puede ser indicativa de una necrosis tubular aguda, que es el tipo más frecuente de insuficiencia renal aguda observada en la preeclampsia.

Manifestaciones hepáticas. En la preeclampsia severa existen alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas, incluyendo elevación de las aminotransferasas. La lesión histológica más frecuentemente encontrada es la necrosis hemorrágica periportal, con depósitos de fibrina en los sinusoides hepáticos.

Weinstein describió un grupo particular de pacientes con preeclampsia grave caracterizadas por la presencia de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y disminución del recuento plaquetario, al que definió como Síndrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*). Estas pacientes presentan náuseas y vómitos (86%), dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho (84%) y edemas periféricos (67%). Las aminotransferasas y la LDH se encuentran siempre elevadas, mientras que existe una hiperbilirrubinemia a predominio indirecto en el 62% de las enfermas. El 53% presentan elevación de la urea y de la creatinina, y existe proteinuria en el 96% de ellas. Los hallazgos hematológicos incluyen plaquetopenia, evidencias de anemia hemolítica microangiopática, siendo normales los otros exámenes de coagulación.

La incidencia estimada del síndrome HELLP es de 20% de las pacientes con preeclampsia grave o eclampsia. Su presencia se asocia con una elevada mortalidad materna (16,7%), una mayor incidencia de crisis eclámpicas (50%), hipertensión severa (33%) y episodios de insuficiencia renal aguda (66%). También se han descrito casos de ruptura espontánea del hígado. La mortalidad perinatal es variable (entre el 8 y el 23%), pero el 24% de los recién nacidos presentan trombocitopenia.

Manifestaciones neurológicas. La patología cerebral está determinada por la lesión vascular perpetrada por la hipertensión y por la predisposición a las coagulopatías. La hipertensión puede producir una extravasación de líquido al espacio intersticial produciendo edema, o a la inversa, producir vasoespasmo con cambios isquémicos asociados. Con el aumento de la hipertensión, la autorregulación cerebral es excedida, produciendo daño en los vasos y capilares, disrupción de las uniones finas, petequias corticales, hemorragia pericapilar y microinfartos. La isquemia, el edema o las hemorragias de varios tamaños pueden afectar la mayor parte del neuroeje, en particular las zonas de circulación límite, específicamente en las regiones parietooccipitales, pero también más anteriormente en el tronco encefálico. Existen evidencias angiográficas y de Doppler transcraneal de elementos vasoespásticos en la patología cerebral.

El diagnóstico de eclampsia se realiza cuando aparecen convulsiones en una paciente con hipertensión y proteinuria o edema generalizado, luego de las 20 semanas de gestación o dentro de las 48 horas del parto. La eclampsia puede ser clasificada de acuerdo al momento de presentación. La eclampsia anteparto se presenta cuando las convulsiones se producen antes del parto. Si ocurre antes de las 28 semanas, se refiere como eclampsia anteparto temprana. Si las manifestaciones clínicas se producen durante el trabajo de parto, se refiere como eclampsia intraparto. Luego del parto también se puede presentar la eclampsia. Aproximadamente la mitad de todos los casos de eclampsia son anteparto, y aproximadamente tres cuarto son intraparto o dentro de los dos días del parto. Varias series de pacientes demuestran que una significativa proporción de ellas tienen convulsiones luego del nacimiento. La eclampsia posparto tiene un peor pronóstico que la que ocurre antes del parto, debido a que se asocia más frecuentemente con síndrome de dificultad respiratoria aguda o coagulación intravascular diseminada. La causa más común de convulsiones en el embarazo es la eclampsia, pero se deben descartar otras causas, tal como se indica en la Tabla 3.

Si bien el cuadro clínico de la eclampsia es precedido habitualmente por manifestaciones de preeclampsia, un informe reciente revela que en el comienzo de las convulsiones, el 23% de las pacientes tienen hipertensión leve o ausente, el 19% no tienen proteinuria y el 32% no tienen edemas. Los signos premonitorios más frecuentes incluyen cefaleas persistentes, visión borrosa, irritabilidad, fotofobia, dolor epigástrico, náuseas y vómitos.

Tabla 3.- Causas de convulsiones en el embarazo.

Problemas cerebrovasculares	Infarto cerebral Hemorragia cerebral, aneurismas Trombosis venosa cerebral: déficit de proteínas C y S, presencia Factor V Leiden, anticuerpos antifosfolipidos
Hipertensión	Edema cerebral e hipertensión maligna
Anormalidades estructurales	Tumores cerebrales Abscesos cerebrales Malformaciones arteriovenosas
Infecciones	Migraña
Toxicidad	Anfetamina, cocaína, teofilina, antipsicóticos (clozapina)
Alteraciones metabólicas	Hiponatremia, hipocalcemia e hiperglucemia
Epilepsia	

La eclampsia se asocia con un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular en el embarazo y el puerperio. Algunas pacientes presentan cambios neurológicos persistentes consistentes con infarto cerebral, pero pueden regresar a la normalidad en días o semanas, sin secuelas alejadas. Aproximadamente el 3,5% de las malformaciones arteriovenosas sangran durante el embarazo, y la mortalidad en estos casos aumenta del 10% fuera del embarazo al 28%.

La aparición de una encefalopatía hipertensiva con valores de presión arterial más bajos en la eclampsia que en otras patologías es consecuencia de la pérdida de la autorregulación cerebral en forma más precoz que en pacientes con hipertensión crónica. En el cerebro de pacientes jóvenes en particular, el *plateau* de autorregulación es excedido con presiones más bajas, con afectación particular de los territorios de la arteria cerebral media. La zona parieto-occipital es particularmente vulnerable debido al menor control vasoconstrictor simpático de la circulación basilar, lo que explica la presencia de alteraciones visuales. Antes de la producción de convulsiones, las pacientes pueden experimentar durante varios días cefaleas crecientes y destellos luminosos, alucinaciones visuales o pérdida de la visión, con progresión a la confusión y a las convulsiones. La percepción de destellos luminosos es el fenómeno del cual surge el término eclampsia, que en griego significa relámpago.

Sheehan y Lynch han descrito los cambios anatomopatológicos asociados con la eclampsia, que incluyen hemorragias petequiales en la corteza cerebral, múltiples áreas pequeñas de necrosis isquémica, pequeñas áreas de hemorragia en las regiones subcorticales o en los límites de la sustancia blanca, grandes áreas únicas de hemorragia o zonas de sangrado masivo en los ganglios basales o protuberancia, que pueden comunicarse con los ventrículos y producir hemorragia subaracnoidea.

La tomografía axial computada de cráneo es la mejor modalidad para la detección de una hemorragia cerebral. Rara vez la preeclampsia/eclampsia se asocia con una hemorragia subaracnoidea primaria. Esta se localiza habitualmente sobre la convexidad cerebral, y la cantidad de sangre es escasa en contraste con los hallazgos usuales en el sangrado de un aneurisma, en el cual grandes volúmenes de sangre se acumulan en las cisternas basales. Otras causas de hemorragia cerebral, tales como malformaciones arteriovenosas o tumores, también son bien reconocidas por la TAC. Los hallazgos característicos de la eclampsia incluyen hipodensidades difusas en la sustancia blanca. Estos cambios son transitorios y en general se resuelven en días, lo que hace que no se recomiende la realización rutinaria de una TAC de cráneo en mujeres con eclampsia. Esta recomendado el estudio en la paciente ecláptica que presenta la primera convulsión, o que no responde al tratamiento. Las mujeres que presentan convulsiones en el posparto, que desarrollan signos neurológicos focales o psicosis, o que persisten en coma, deben ser evaluadas con TAC o resonancia magnética por imágenes.

La resonancia magnética por imágenes (RMI) es más sensible que la TAC para la identificación de las lesiones del sistema nervioso central relacionadas con la eclampsia. Los hallazgos característicos incluyen lesiones hiperintensas en imagen T2 o de densidad protónica, afectando la sustancia blanca y la zona gris adyacente de los lóbulos occipital y parietal; sin embargo, también pueden estar afectadas las estructuras de la sustancia blanca profunda, los ganglios basales, y la sustancia blanca de los lóbulos frontal, temporal y tronco encefálico.

Digre y col. fueron de los primeros en reconocer que la preeclampsia severa y la eclampsia se asocian con lesiones específicas en la RMI. La mitad de las mujeres estudiadas presentaban estudios anormales con focos no específicos de aumento de señal en la sustancia blanca profunda en las imágenes de T2. Estos hallazgos son consistentes con las descripciones de necrosis de edema cortical y hemorragias petequiales. Las lesiones de los ganglios basales también son comunes.

La RMI-angiografía puede ser normal o demostrar vasoespasma reversible cerebral. A pesar de los reportes iniciales que asociaban a la eclampsia con el vasoespasma, actualmente se sugiere que la causa predominante de las manifestaciones neurológicas de la eclampsia es la encefalopatía hipertensiva.

Los términos leucoencefalopatía reversible posterior, síndrome de edema cerebral reversible posterior, o síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES) hacen referencia a una entidad clínico-radiológica caracterizada por cefaleas, confusión, disturbios visuales, convulsiones y cambios transitorios en el territorio posterior en la RMI. Las lesiones típicas, con predominio en la sustancia blanca posterior, con compromiso del cortex adyacente hiperintensas en T2, hipointensas o isointensas en imágenes de difusión, con un aumento del coeficiente de difusión, indican edema vasogénico. La patogénesis es incompletamente conocida, aunque parece estar relacionada con una pérdida de la autorregulación y disfunción endotelial. Este síndrome se asocia con distintas patologías, incluyendo la encefalopatía hipertensiva, la eclampsia, la neurotoxicidad por ciclosporina, la porfiria aguda intermitente, la púrpura trombocitopénica trombótica, las convulsiones prolongadas y el síndrome MELAS.

Manifestaciones visuales. Con cierta frecuencia se presentan alteraciones visuales en la preeclampsia-eclampsia, que incluyen fotofobia, diplopía, escotomas o visión borrosa. La amaurosis o ceguera cortical, sin embargo, parece ser rara. En menos del 10% de las pacientes eclámpicas y en el 1 a 2% de las pacientes con preeclampsia se han descrito desprendimientos de retina, que pueden ser bilaterales y que generalmente se resuelven con retorno de la visión dentro de las dos semanas de su aparición sin necesidad de tratamiento intervencionista.

Complicaciones posparto. Las pacientes con preeclampsia-eclampsia, si bien en general resuelven sus manifestaciones clínicas luego del parto, pueden también presentar complicaciones en el posparto. Se incluyen dentro de dichas complicaciones las siguientes:

1. Agravamiento persistente de la hipertensión arterial, que no responde a las medicaciones tradicionales.
2. Agravamiento persistente del deterioro renal con oliguria o anuria.
3. Persistencia o desarrollo rápido de un síndrome HELLP.
4. Desarrollo de eclampsia.
5. Desarrollo de otras alteraciones neurológicas, incluyendo alteración del estado mental, aparición de signos neurológicos focales, edema de retina o ceguera.

6. Desarrollo de severa hipotensión que no responde al soporte médico habitual.
7. Dolor abdominal severo, alteración de las enzimas hepáticas y evidencia de infarto o ruptura hepática.
8. Ascitis persistente y severa, edema pulmonar, edema de laringe.
9. Coagulación intravascular diseminada.
10. Evidencia de trombosis central o periférica, en particular embolia pulmonar.
11. Sepsis que no responde al tratamiento antibiótico intenso.
12. Daño pulmonar agudo, SDRA, falla pluriparenquimatosa.

Toda paciente que ha presentado una preeclampsia-eclampsia debe ser mantenida en observación adecuada luego del parto, hasta que se establezca la presión arterial, se normalicen los datos de laboratorio y se presente una diuresis adecuada. Habitualmente, esto se produce luego de 24 a 48 horas de haberse producido el alumbramiento, pero en algunas pacientes puede requerir varios días. Aun en presencia de una recuperación aparentemente satisfactoria, se han descrito crisis convulsivas luego de tres a cuatro semanas posparto.

LABORATORIO

El diagnóstico de eclampsia no depende de ningún dato de laboratorio específico. La frecuencia de hallazgos anormales (renales, hepáticos, coagulación) está influenciada por múltiples factores tales como la presencia de complicaciones asociadas, calidad del cuidado obstétrico y adecuación de los mecanismos fisiológicos de compensación. Los estudios de laboratorio en mujeres con eclampsia incluyen hematocrito, recuento plaquetario, creatinina sérica, electrolitos, enzimas hepáticas, uricemia y densidad urinaria. La hemoconcentración y el aumento de la viscosidad de la sangre son característicos de la preeclampsia. La hemólisis activa se puede evidenciar por el aumento de la bilirrubina libre y por la fragmentación eritrocitaria. La coagulación intravascular diseminada es rara excepto en presencia de *abruptio placentae*. Sin embargo, el recuento plaquetario por debajo de 150.000 por mm³ se evidencia hasta en el 20% de los casos, pudiendo alcanzar al 50% de las pacientes con preeclampsia severa. Los niveles de ácido úrico se encuentran por encima de 6 mg/dl en el 69% de los casos. Otros test de función renal como la creatinina sérica y el *clearance* de creatinina son anormales en el 50 al 70% de los casos. Las enzimas hepáticas pueden estar elevadas hasta en el 50% de las pacientes. Los valores de albúmina pueden estar disminuidos aun en ausencia de proteinuria franca, y están relacionados con el síndrome de pérdida capilar propio de la preeclampsia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERTENSIÓN DURANTE EL EMBARAZO

El diagnóstico diferencial fundamental que se debe establecer en una paciente embarazada con hipertensión arterial es si la misma está relacionada con el embarazo o es independiente del mismo.

Del análisis simple se desprende que uno de los elementos más importantes para incluir a una gestante en alguno de los grupos es el hecho de haber podido controlar la tensión arterial desde el inicio de la gestación, e idealmente, desde antes que ésta se iniciara.

En la Tabla 4 se indican algunas de las características diferenciales útiles para establecer los diagnósticos precedentes.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la hipertensión arterial durante el embarazo.

Característica	Hipertensión crónica	Preeclampsia
Comienzo de la HTA	Antes del embarazo o durante las primeras 20 semanas de gestación	Después de la 20ª semana de gestación
Duración de la HTA	Permanente. Persiste después del parto	Habitualmente desaparece en las seis semanas posparto
Antecedentes familiares	A menudo positivos	En general negativos
Edad	En general madura	En general joven
Paridad	En general múltipara	En general primípara
Fondo de ojo	Cruces arteriovenosos, arteriolas tortuosas, exudados, hemorragias	Espasmo vascular, edema, rara vez exudados
Proteinuria	En general ausente	En general presente
Presencia de CID	No	Posible
Dosaje de AT	Normal	Disminuida

COMPLICACIONES MATERNAS

El examen con ultrasonido simple y Doppler color de las arterias uterinas puede demostrar el aumento de la resistencia vascular placentaria, resultado del fracaso del trofoblasto para invadir las arterias espiraladas. En adición a la medición de los índices de resistencia, se puede evaluar la presencia de una onda de pulso anormal en la arteria uterina. Estos exámenes se deben realizar en las mujeres de alto riesgo entre las 20 y 24 semanas de embarazo, presentando un poder predictivo útil. Una mujer con un Doppler uterino normal en esta etapa del embarazo debe ser considerada de bajo riesgo, mientras que aquellas que presentan un Doppler anormal presentan una chance aproximada del 20% de desarrollar preeclampsia, y requieren una vigilancia más estricta.

Las complicaciones maternas se relacionan con: 1) los efectos de la preeclampsia sobre órganos individuales, como ya se adelantó; 2) aquellas asociadas con la hipertensión, y 3) las asociadas con el parto. Las complicaciones del parto están aumentadas en las mujeres con preeclampsia y pueden incluir hemorragia, *abruptio placentae*, coagulación intravascular

diseminada, edema pulmonar y sangrado postoperatorio. Las complicaciones son mayores si la preeclampsia es severa o si se produce eclampsia. Las mujeres con eclampsia tienen un riesgo del 10% de desarrollar *abruptio placentae*, un 11% de riesgo de síndrome HELLP, un 6% de riesgo de coagulación intravascular, un 6% de riesgo de déficit neurológico, un 7% de riesgo de neumonía por aspiración, un 5% de riesgo de edema pulmonar, un 4% de riesgo de paro cardiorespiratorio, un 4% de riesgo de insuficiencia renal y un 1% de riesgo de muerte.

Una serie de estudios recientes han provisto evidencias que el riesgo cardiovascular se encuentra aumentado en mujeres con preeclampsia en comparación con sujetos control, particularmente cuando el recién nacido es prematuro o de bajo peso, situaciones generalmente observadas en mujeres con preeclampsia. Smith y col. comprobaron que el parto de un infante de bajo peso para su edad gestacional aumenta el riesgo de enfermedad isquémica del corazón o muerte en 1,9. El parto prematuro se asocia con un riesgo de 1,8, siendo la asociación aditiva. Irgens y col., por su parte, comprobaron que las mujeres con preeclampsia y con parto prematuro presentan un riesgo 2,7 veces mayor que las mujeres sin esta condición para todas las causas de muerte. El riesgo de muerte por una causa cardiovascular aumenta ocho veces en mujeres con preeclampsia con un niño de bajo peso al nacer. Wilson y col., por fin, comprobaron que la presencia de hipertensión en el embarazo aumenta el riesgo para hipertensión y accidente cerebrovascular en el futuro. El riesgo relativo para accidente cerebrovascular se incrementa en mujeres con preeclampsia por un factor de 3,59.

RIESGO FETAL

La hipertensión crónica moderada se asocia con un 33% de partos prematuros y 11% de nacimientos de niños de bajo peso en relación a su edad gestacional. En el caso de la hipertensión crónica severa (PAS >180 mm Hg o PAD >110 mm Hg) el parto pretérmino se produce en alrededor del 62-70% de los embarazos y nacen infantes de bajo peso en el 40%.

La mortalidad perinatal en los embarazos con eclampsia oscila entre 9 y 23%, y está estrechamente relacionada con la edad gestacional. Por ejemplo, la mortalidad perinatal en una serie de 54 parturientas con eclampsia antes de las 28 semanas de gestación fue del 93%; esta incidencia fue de sólo el 9% en otra serie en la cual la edad gestacional media al parto fue de 32 semanas. Las muertes perinatales son primariamente el resultado del parto prematuro, *abruptio placentae* y asfixia intrauterina.

La evolución perinatal dependerá de uno o más de los siguientes factores: severidad de la enfermedad hipertensiva, presencia de embarazo gemelar, antecedentes de hipertensión arterial o enfermedad renal, edad gestacional en que comienza la enfermedad y edad gestacional en el momento del parto.

Las complicaciones fetales en la preeclampsia son el resultado de la inadecuada perfusión placentaria y/o del parto de pretérmino. Friedman y colaboradores comprobaron que la mortalidad fetal se asocia con la magnitud de la elevación de la presión arterial diastólica así como con el grado de proteinuria.

El parto prematuro se asocia con un aumento de la mortalidad y con disminución de la capacidad neurológica a largo tiempo. La preeclampsia también aumenta el riesgo de restricción de crecimiento intrauterino (IUGR). Estos infantes de bajo peso al nacer no sólo tienen problemas agudos sino que se ha postulado que podrían tener un mayor riesgo cardiovascular de futuro.

El pronóstico perinatal en el síndrome HELLP no es bueno. En una revisión reciente, la mortalidad perinatal en 309 recién nacidos de madres con esta condición fue del 23%. La evolución perinatal mejora con el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado.

En mujeres diabéticas, la presencia de preeclampsia durante el embarazo agrava el pronóstico fetal. La mortalidad perinatal por 1.000 nacimientos es de 60 para las diabéticas preeclámplicas y de 3,3 para las diabéticas normotensas.

Una serie de estudios recientes demuestran la utilidad del ecodoppler para establecer el pronóstico fetal en función del grado de vasoconstricción umbilical y de vasodilatación del territorio cerebral.

PREVENCIÓN

La posibilidad de prevenir la preeclampsia se ha visto limitada por el inadecuado e incompleto conocimiento de su fisiopatología. La piedra angular de la prevención en pacientes con preeclampsia ha sido la identificación precoz de aquellas mujeres con riesgo elevado de desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo, seguida por un estrecho control clínico y de laboratorio para poder reconocer la enfermedad en sus períodos iniciales.

El rol de las dosis bajas de aspirina ha sido estudiado en varios ensayos con alto número de pacientes, incluyendo el Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy (CLASP) que no demostró ningún efecto benéfico de la aspirina en la prevención de la preeclampsia. Aunque el estudio fue diseñado para incluir mujeres con alto riesgo, la incidencia de preeclampsia en el grupo placebo fue sólo del 7,6%, similar al de la población general. En el año 1998, el National Institutes of Health publicó los resultados de un estudio randomizado contra placebo sobre el rol de la dosis baja de aspirina en la prevención de la preeclampsia en 2.539 mujeres de alto riesgo (historia de hipertensión crónica, diabetes mellitus insulino-dependiente, gestaciones múltiples y preeclampsia en embarazo previo). El beneficio demostrado fue muy escaso para justificar la profilaxis de rutina: se necesitaron tratar 69 mujeres para prevenir un caso de preeclampsia, 18 en caso de alto riesgo de preeclampsia y 188 en caso de pacientes con bajo riesgo. Para prevenir una muerte fetal se necesitan tratar 227 mujeres.

Aunque existe cierta controversia con respecto al empleo de suplementación de calcio para prevenir la preeclampsia, estudios controlados randomizados no han demostrado beneficios en poblaciones con niveles de calcio sanguíneo normal. Un estudio reciente de la World Health Organization (Villar y col.), sin embargo, comprobó que en mujeres con baja ingesta de calcio, la suplementación con 1,5 g/día del catión, si bien no previene la preeclampsia, reduce su severidad, la morbilidad materna y la mortalidad neonatal.

En marzo de 2006, Lucilla Poston y col. (Vitamins in Preeclampsia Trial Consortium) publicaron los resultados de un estudio controlado aleatorizado de vitaminas C y E para la prevención de la preeclampsia en mujeres con riesgo aumentado para esta patología. El análisis final se basó en 2.395 pacientes. El tratamiento no redujo la frecuencia de preeclampsia (15% vs 16%). Sin embargo, nació un número mayor de neonatos de bajo peso (<2.500 g) de mujeres randomizadas para recibir vitaminas C y E que del grupo placebo (28% vs 24%, riesgo relativo 1.15). Los análisis *post hoc* revelaron una serie de hallazgos inesperados. Las pacientes que recibieron vitaminas presentaron una mayor frecuencia de hipertensión gestacional y recibieron sulfato de magnesio, terapia intravenosa para la hipertensión y esteroides antenatales más frecuentemente que las del grupo placebo. Por otra parte, el número de partos prematuros también fue mayor en las mujeres que recibieron vitaminas que en el grupo placebo.

Rumbold y col., por su parte, en un estudio australiano que incluyó 1.877 mujeres, asignadas en forma aleatoria a tratamiento con vitamina C (1.000 mg/día) y vitamina E (400 UI/día) o placebo, comprobaron que la suplementación con vitaminas durante el embarazo no reduce el riesgo de preeclampsia en mujeres nulíparas, ni el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino, ni de muerte u otros eventos adversos en el infante. Por otra parte, las mujeres en el grupo de vitaminas debieron ser admitidas más frecuentemente que el grupo placebo por hipertensión arterial, y debieron ser tratadas con drogas antihipertensivas. A partir de estos resultados no se recomienda la suplementación rutinaria con vitaminas C y E durante el embarazo para prevenir la preeclampsia u otros eventos adversos perinatales.

TRATAMIENTO

Al momento actual no existe evidencia clínica suficiente para establecer cual es la mejor terapéutica farmacológica, cuando comenzar el tratamiento, cuan vigoroso debe ser el mismo, o cuando suspender el tratamiento y permitir que los efectos hipotensivos del embarazo normal se pongan en marcha para controlar la presión arterial. Los ensayos clínicos no han demostrado un efecto beneficioso sobre la evolución del embarazo con el tratamiento de la hipertensión moderada; no existe una reducción en la mortalidad perinatal, en la incidencia de *abruptio placentae*, ni de preeclampsia sobreimpuesta. Debido al efecto desconocido a largo tiempo sobre el infante de estos tratamientos, los estudios realizados han establecido como recomendación tratar solamente aquellos casos con una presión lo suficientemente elevada como para poner en riesgo potencial agudo a la mujer. Se desconoce si esta es la estrategia adecuada. Estudios pequeños y de dudoso diseño han postulado que el tratamiento de las elevaciones moderadas de la presión arterial podría prevenir la progresión a la preeclampsia. Aun en mujeres con elevación de la presión arterial suficiente como para justificar la terapéutica por su propio beneficio, no es claro en que medida el tratamiento es beneficioso o perjudicial para el feto. En varios estudios, el tratamiento de las mujeres hipertensas se asoció con un aumento del riesgo de retardo de crecimiento en los infantes. No se conoce si esto es una consecuencia inevitable del hecho de disminuir la presión arterial durante el embarazo, o si es debido a una excesiva disminución, aun transitoria, de la presión, o incluso si no depende de la droga específica utilizada.

En la práctica, el tratamiento de las mujeres embarazadas con hipertensión arterial varía de acuerdo al tipo clínico de hipertensión, a la magnitud de la misma y a la presencia o no de complicaciones específicas. En este sentido, conviene distinguir tres situaciones clínicas: la preeclampsia, variando en este caso la conducta terapéutica de acuerdo a su gravedad y a la edad gestacional; la eclampsia, y la hipertensión crónica durante el embarazo.

Tratamiento de la preeclampsia moderada

De los dos criterios que se utilizan para definir la preeclampsia, la hipertensión y la proteinuria, no se ha encontrado ningún remedio para reducir el grado de proteinuria, pero sí para controlar la hipertensión. Sin embargo, se postula que el empleo de agentes antihipertensivos podría reducir la aparición de hipertensión severa, pero no ofrece un beneficio inmediato para el feto. Es admisible que se debe lograr el control de la presión arterial, pero sin que existan datos confirmatorios sobre los beneficios de esta medida. En una reciente revisión del grupo Cochrane, fue evaluada la elección del tratamiento antihipertensivo para la hipertensión moderada del embarazo (PAD: 90-110 mmHg). Todos los estudios demostraron que el tratamiento farmacológico es más efectivo que el placebo para reducir la incidencia de hipertensión severa, pero no previenen la preeclampsia. Por otra parte, el tratamiento de la hipertensión moderada en el embarazo no reduce la mortalidad perinatal, pero puede incrementar el retardo de crecimiento fetal reduciendo la perfusión uteroplacentaria.

Hambling fue el primero en describir la utilidad de la hospitalización y el reposo en el tratamiento de la hipertensión inducida por el embarazo. El reposo se deberá realizar fundamentalmente en decúbito lateral izquierdo, evitando de este modo la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido. En un estudio reciente que evaluó los cambios fisiológicos en mujeres con preeclampsia, un régimen de hospitalización con reposo en cama completo se comparó con otro de ambulancia liberal. La función renal no mejoró, mientras que la función placentaria mostró algunas sugerencias de mejoría con el reposo. La conclusión más importante fue que el reposo completo permitió una detección más precoz de una morbilidad en curso, y por tanto, una intervención más temprana.

Actualmente se acepta que la dieta hiposódica puede ser perjudicial debido a que la paciente con preeclampsia tiene una hipovolemia marcada, que puede ser agravada con la restricción salina, contribuyendo a la disminución del riego uteroplacentario y renal. Existen pacientes, sin embargo, en las cuales es aconsejable la restricción de sodio, incluyendo las hipertensas previas sodiosensibles, las insuficientes renales y aquellas que presentan signos de insuficiencia cardíaca.

Según Fábregas, se debe indicar tratamiento no farmacológico cuando la presión arterial diastólica se encuentra entre 90 y 100 mm Hg, y tratamiento farmacológico cuando la presión arterial diastólica es mayor de 100 mm Hg, o cuando encontrándose entre 90 y 100 mm Hg se asocia con proteinuria, edema significativo o aumento de la uricemia. Siempre se deberán evitar los descensos bruscos de la presión arterial. Para el tratamiento farmacológico, son múltiples las drogas que se han ensayado, pero al momento actual la mayoría de los autores coinciden en la utilidad demostrada de la alfa-metildopa, los β bloqueantes y la nifedipina.

La alfa-metildopa ejerce su efecto a través de su acción agonista sobre los receptores alfa₂ cerebrales. Es la droga más segura y con la que se tiene mayor experiencia durante la gestación. La dosis usual oscila entre 750 y 2.000 mg. diarios, dividida en tres tomas. No afecta la interpretación del monitoreo fetal y se puede utilizar durante la lactancia sin efectos adversos sobre los recién nacidos. Si bien se ha demostrado que reduce en forma significativa la presión arterial, habitualmente modifica poco la incidencia de proteinuria. La metildopa debe ser evitada en mujeres con historia previa de depresión, debido al riesgo aumentado de producir depresión postnatal.

Los β bloqueantes han sido utilizados extensamente durante la hipertensión en el embarazo. Actualmente se tienden a utilizar las drogas con efecto cardioselectivo, existiendo una adecuada experiencia con el atenolol. En relación con la alfa-metildopa, se ha comprobado que el atenolol permite una mayor prolongación del embarazo y reduce la incidencia de proteinuria, siendo ésta la mayor ventaja de la utilización de esta droga. Un aspecto que aún no ha sido aclarado es si el atenolol modifica el monitoreo fetal. Es discutible la dosis óptima a utilizar. En dosis de hasta 150 mg/día no produce disminución del peso de los recién nacidos, cosa que si ha constatado Rubin con dosis de 200 mg/día. Otra droga utilizada es el labetalol en dosis de 20 mg en bolo intravenoso seguido por 40 mg si no se obtiene respuesta en 10 minutos; luego 80 mg cada 10 minutos hasta una dosis total máxima de 220 mg. El empleo prolongado de β bloqueantes durante el embarazo podría asociarse con retardo de crecimiento intrauterino, hipoglucemia neonatal e hipotermia neonatal.

La nifedipina es un bloqueante cálcico que actúa disminuyendo la resistencia periférica y aumentando el volumen minuto. No debe usarse durante el primer trimestre de gestación, ya que se han publicado casos de embriopatías. Tampoco debe ser administrada en forma sublingual, ya que se han descrito hipotensiones marcadas y casos de muerte fetal con esta forma de administración. Se ha constatado un efecto sinérgico de la nifedipina con el sulfato de magnesio, que explica ciertos casos de severa hipotensión y bloqueo neuromuscular en grávidas en las cuales ambas drogas fueron administradas simultáneamente, lo que hace no recomendable el empleo de esta asociación. La nifedipina produce pocos efectos colaterales (cefaleas, palpitaciones) y su uso está indicado en pacientes con hipertensión arterial severa que se encuentran medicadas ya sea con alfa-metildopa o con atenolol y el feto se encuentra inmaduro y es necesario un tiempo para lograr la maduración pulmonar y evitar el desarrollo de distress respiratorio. La dosis recomendada es de 10 a 40 mg diarios, dividida en dos o tres tomas.

Se debe destacar que una serie de drogas hipotensoras están contraindicadas durante el embarazo, incluyendo a los inhibidores de la enzima de conversión y al diazóxido, y otras presentan contraindicaciones relativas, debiendo utilizarse sólo en situaciones especiales (clonidina, diuréticos, prazosin). Los inhibidores de la ACE se asocian con retardo del crecimiento, oligohidramnios, insuficiencia renal fetal/neonatal irreversible, hipoplasia pulmonar y muerte neonatal. Recientemente se han descrito casos de muerte fetal o neonatal con el empleo de sartanes, antagonistas de la angiotensina II.

El manejo de la preclampsia moderada podría beneficiarse con el empleo de sulfato de magnesio para la profilaxis de las convulsiones. El estudio reciente Magpie Trial Collaborative Group Study demostró la eficacia superior del sulfato de magnesio comparado con placebo para prevenir la eclampsia (reducción del 50%); sin embargo, no fueron analizados en forma separada las pacientes que tenían enfermedad moderada o severa. El 25% de las participantes tenían

preeclampsia severa al momento del enrolamiento. Aunque el empleo de sulfato de magnesio en casos de preeclampsia severa estaría firmemente indicado como una manera de prevenir la eclampsia, su empleo en casos de enfermedad moderada requiere un análisis más profundo.

A continuación se expone un esquema terapéutico, adaptado de Fábregas, para pacientes con hipertensión arterial inducida por el embarazo.

Si la presión arterial diastólica es igual o mayor de 100 mm Hg se comenzará tratamiento farmacológico (alfa-metildopa: 500 a 1.000 mg, o atenolol: 25 a 50 mg) y se controlará a la paciente a las 48 horas. Si la presión se ha controlado se continuará con el mismo esquema. Si la presión continúa alta se aumentará la dosis de alfa-metildopa a 200 mg o la de atenolol a 100 mg, controlando nuevamente a la paciente en 48 a 72 horas. Si la presión se ha controlado se continuará con el mismo esquema y con controles semanales. Si la presión continua elevada se procederá a la hospitalización.

El momento del parto en casos de preeclampsia moderada debe considerarse en el contexto de la progresión de la enfermedad. Dicha progresión sigue una patente no predecible; por lo tanto, el extender el periodo anteparto más allá de las 37 semanas de gestación es cuestionable. Cuando se considera que aumenta la posibilidad de *abruption placentae*, fallo placentario, muerte fetal, y deterioro de la fisiología materna, la relación riesgo-beneficio parece favorecer el parto a las 37 semanas de gestación. Por otra parte, existen una serie de argumentos que sugieren que la prolongación del embarazo más allá de las 34 semanas de gestación ofrece ventajas reales para el feto. Si no existe ninguna complicación, lo recomendable es el empleo de esteroides antenatales para reducir la morbilidad del feto producida por la prematuridad, y extender el embarazo hasta las 37 semanas de gestación.

Tratamiento de la preeclampsia grave

El tratamiento de la hipertensión severa (PAD >110 mmHg) está orientado primariamente a la prevención de la morbilidad materna: hemorragia cerebral, ruptura hepática, insuficiencia renal, *abruptio placentae*; y a evitar el parto prematuro. Las drogas de elección en esta situación son la hidralazina, el labetalol y la nifedipina (ver más adelante).

En las pacientes con preeclampsia grave, la decisión respecto al momento del parto deberá tomarla un obstetra con experiencia en este tipo de problema, aunque la recomendación más frecuente es inducir el parto cuando la edad gestacional alcanza a las 34 semanas. Haddad y Sibai proponen que en mujeres con preeclampsia severa que alcanzan las 34 semanas de gestación, no se debe continuar con un manejo expectante, debido a que los riesgos maternos son mayores que los posibles beneficios perinatales. En la actualidad se recomienda la derivación precoz a un centro que cuente con obstetras y neonatólogos expertos, ya que ello es esencial para el pronóstico materno y perinatal en casos de preeclampsia grave de comienzo temprano.

El tratamiento agresivo de la preeclampsia severa del segundo trimestre y del síndrome HELLP con el parto inmediato se asocia con una alta mortalidad neonatal. Sibai y col. han propuesto un nuevo protocolo de tratamiento para pacientes con preeclampsia severa en el segundo trimestre. Proponen la terminación del embarazo para aquellos casos con edad gestacional por

debajo de 24 semanas, y un manejo expectante con monitoraje agresivo materno y fetal para aquéllos con edad gestacional de entre 24 y 27 semanas. Se ha comprobado que entre las edades gestacionales de 28 y 34 semanas, el manejo expectante luego de la administración de esteroides para la maduración pulmonar fetal resulta en una prolongación del embarazo (2 vs. 7 días) sin aumentar significativamente la morbilidad materna y fetal.

En la Tabla 5 y 6 se establecen las indicaciones maternas y fetales para un parto expeditivo dentro de las 48 horas en mujeres con preeclampsia severa (Haddad y Sibai -2005-).

Tabla 5.- Indicaciones maternas para un parto expeditivo en mujeres con preeclampsia severa
Hipertensión severa no controlable (≥ 160 mm Hg de presión sistólica o ≥ 110 mm Hg de presión diastólica) a pesar de dosis máximas de al menos dos agentes antihipertensivos

Eclampsia
Edema pulmonar
Abruptio placentae
Oliguria ($< 0,5$ mL/kg/hs) que no se resuelve con la administración de fluidos o creatinina $>1,4$ mg/dL
Signos de eclampsia inminente (cefalea persistente o disturbios visuales)
Dolor epigástrico persistente o tensión en el hipocondrio derecho
Síndrome HELLP o recuento plaquetario $<100.000/\mu\text{L}$

Tabla 6.- Indicaciones fetales para un parto expeditivo en mujeres con preeclampsia severa

Desaceleraciones tardías repetitivas
Desaceleraciones variables severas
Variabilidad de corto tiempo < 3 ms
Peso fetal estimado $<5^{\text{th}}$ percentilo
Reversión del flujo de fin de diástole
Oligohidramnios severo
Perfil biofísico ≤ 4 en dos ocasiones separadas por cuatro horas

Tratamiento de la eclampsia

Los principios básicos del tratamiento de la eclampsia incluyen las siguientes medidas:

- a. Soporte de las funciones vitales de la madre
- b. Control de las convulsiones y prevención de su recurrencia
- c. Corrección de la hipoxemia y/o acidosis materna
- d. Control de la hipertensión arterial
- e. Control de la hipertensión endocraneana
- f. Reemplazo adecuado de volemia
- g. Mantenimiento de la función renal
- h. Inicio del parto.

a. Soporte de las funciones vitales de la madre. Las convulsiones de la eclampsia constituyen una emergencia médica. La primera actitud terapéutica debe estar destinada a evitar las lesiones maternas durante el episodio convulsivo, incluyendo el mantenimiento de una adecuada vía

aérea, evitando la broncoaspiración y asegurando una buena oxigenación. Es imprescindible asegurar un pronto traslado a una unidad de cuidados intensivos.

b. Control de las convulsiones y prevención de su recurrencia. Tanto en EE.UU. como en nuestro país, la droga de elección para el tratamiento y prevención de las convulsiones en la eclampsia es el sulfato de magnesio. El mecanismo de acción sugerido para el sulfato de magnesio es su efecto antivasoespástico. Al revertir el vasoespasmo, se produce un aumento en el flujo sanguíneo cerebral lo que previene el insulto isquémico, minimizando una causa mayor de irritabilidad cortical. El sulfato de magnesio aumenta la producción de prostaciclina, que actúa como vasodilatador endotelial, y ha probado ser superior a la nimodipina para prevenir la eclampsia. El estudio con Doppler ha revelado que el vasoespasmo del territorio de la arteria cerebral media puede ser revertido con sulfato de magnesio intravenoso.

La dosis anticonvulsivante habitual para suprimir las convulsiones de la eclampsia es de cuatro a seis gramos administrados por vía intravenosa en un período de 15 a 20 minutos, seguido por una infusión endovenosa continua de 2 a 3 g/hora. Si la paciente presenta convulsiones recurrentes luego de la administración de la dosis de carga, se puede utilizar otra dosis en bolo de dos a cuatro gramos en cinco minutos. La ventaja principal del sulfato de magnesio consiste en que durante su administración la madre está despierta y alerta, manteniendo los reflejos laríngeos, lo cual la protege contra la broncoaspiración. El sulfato de magnesio se debe continuar administrando durante el parto y por lo menos en las 24 horas que siguen al mismo, para evitar la eclampsia posparto. A pesar de esta recomendación, no existen trabajos que demuestren que la prolongación del tratamiento evite el desarrollo potencial de la eclampsia. En caso en que no se obtenga una adecuada vía venosa, el sulfato de magnesio puede ser administrado por vía intramuscular en dosis de 10 gramos (5 g intramuscular profundo en cada nalga); y repetirse en dosis de 5 gramos cada cuatro horas.

Se ha cuestionado el empleo profiláctico del sulfato de magnesio en todas las mujeres con preeclampsia. Sin embargo, si se toma la decisión de tratar a todas las mujeres profilácticamente durante el trabajo de parto y parto, el sulfato de magnesio es la droga ideal.

Debido a que el magnesio se excreta en la orina, los niveles sanguíneos dependen del volumen minuto urinario. Los niveles séricos ideales para el tratamiento de la preeclampsia son de 4 a 6 mEq/l (4,8 a 8,4 mg/dL). Los efectos tóxicos del magnesio dependen de su concentración sérica. Con 3 a 4 mEq/l se presentan vasodilatación cutánea, náuseas, vómitos, hipotensión y bradicardia. Con 5 mEq/l disminuyen los reflejos tendinosos profundos y se observan sedación y cambios electrocardiográficos. Con 10 mEq/l se produce parálisis muscular, depresión respiratoria y narcosis, que puede simular la anestesia profunda. Con 14 mEq/l puede sobrevenir un paro cardíaco. En caso de intoxicación con magnesio se debe administrar como antagonista gluconato de calcio, en dosis de un gramo en 3-4 minutos por vía intravenosa.

Si a pesar del empleo del sulfato de magnesio las convulsiones persisten, se recomienda administrar un barbitúrico de acción corta como el tiopental en dosis de 250 mg EV, con control en una unidad de cuidados intensivos.

En otros países, como Inglaterra y Australia, el estado convulsivo de la eclampsia se trataba hasta muy recientemente como los otros estados de mal epiléptico, utilizando diazepam y difenilhidantoína. Habitualmente se administra una dosis de 10 mg de diazepam intravenoso para suprimir la convulsión. Luego de ello, se administra una dosis de carga de difenilhidantoína de 10 mg/kg intravenosa en 15-20 minutos, seguida por 100 mg cada ocho horas.

Los resultados del Collaborative Eclampsia Trial, que evaluó en forma comparativa la eficacia de estas tres drogas en el tratamiento de las convulsiones de la eclampsia, permiten establecer que el sulfato de magnesio continúa siendo la droga de elección para el manejo de rutina de las mismas. A partir de la publicación del estudio citado, en los países europeos se está imponiendo el empleo del sulfato de magnesio, a tal punto que en una encuesta realizada en el año 1998, el 60% de los obstetras en Inglaterra lo utilizaban para el tratamiento de la eclampsia.

c. Corrección de la hipoxemia y/o acidosis. Luego del control de las convulsiones maternas, se debe obtener una radiografía de tórax y una evaluación de gases en sangre y de estado ácido base, a los efectos de descartar la broncoaspiración y asegurar una adecuada oxigenación arterial. La hipoxemia y la acidosis pueden ser secundarias a las convulsiones repetidas, a la depresión respiratoria por drogas, a la aspiración o a una combinación de factores. La corrección de la hipoxemia y de la acidosis debe ser previa a cualquier intento de inducción del parto.

La patogénesis del edema pulmonar en la preeclampsia severa es multifactorial, incluyendo el aumento de la presión capilar pulmonar por aumento de la resistencia vascular o por disfunción ventricular izquierda, la presencia de hipooncosis, el desarrollo de un síndrome de pérdida capilar, o la sobrecarga fluida iatrogénica. Para distinguir entre estas diferentes causas puede ser necesario colocar un catéter de arteria pulmonar.

El tratamiento del edema pulmonar puede requerir la administración de diuréticos, oxígeno y eventualmente la realización de asistencia respiratoria mecánica.

1. *Control de la hipertensión arterial.* Una vez suprimidas las convulsiones y asegurada la oxigenación tisular, se debe tratar de llevar la presión arterial de la embarazada a un rango de seguridad razonable (PAS < 160 mm Hg o PAD < 100 mm Hg). Los objetivos del tratamiento de la hipertensión arterial severa son la prevención de los accidentes cerebrovasculares y de la insuficiencia cardíaca aguda en la madre. Cuando se intenta disminuir la presión arterial en la mujer con hipertensión severa, el objetivo es reducir la presión diastólica inmediatamente por debajo de 100 mm Hg y no intentar “normalizar” la presión, debido a los efectos potencialmente deletéreos sobre el feto de esta última intención. En la Tabla 7 se indican algunas características de las drogas más frecuentemente utilizadas para el tratamiento de la hipertensión aguda severa durante el embarazo.

Tabla 7.- Medicaciones utilizadas para el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo.

Agente	Clase	Dosis
Hidralazina	Vasodilatador arterial periférico	Bolo IV de 5-10 mg cada 15-20 min. hasta una dosis máxima de 30 mg
Labetalol	Bloqueante adrenérgico α/β	Bolo IV de 20 mg; si no hay respuesta, duplicar la dosis y repetir cada 15 min., hasta una dosis acumulativa máxima de 300 mg
Nifedipina	Bloqueante de los canales cálcicos	Dosis oral de 10 mg, repetir cada 15 minutos hasta un máximo de 30 mg. Interacción riesgosa con el magnesio
Nitroprusiato de sodio	Vasodilatador	0,20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. (aumentar en 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. cada 5 min.) hasta un máximo de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

La hidralazina es una droga que se ha utilizado por más de 45 años en esta situación. La droga debe administrarse en bolos intermitentes de 5 a 10 mg por dosis cada 20 minutos para obtener una PAS entre 140 y 150 mm Hg o una PAD entre 90 y 100 mm Hg. La hidralazina debe ser administrada luego de haber realizado una adecuada reposición de fluidos, para reducir la taquicardia refleja y la hipotensión abrupta precipitada por vasodilatación en una circulación con un volumen contraído. En el neonato, se han descrito trombocitopenia y un síndrome lupus-like luego del tratamiento materno con hidralazina en el tercer trimestre. Un metaanálisis reciente (Magee y col.) concluye que la hidralazina no debe ser la droga de primera línea para el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo. Se ha comprobado que es menos efectiva que la nifedipina e igual de efectiva que el labetalol, pero se asocia con peor pronóstico materno y perinatal. También es menos tolerada que otros antihipertensivos. El aspecto más problemático del tratamiento agudo con hidralazina, al igual que con otros antihipertensivos, es el desarrollo de hipotensión.

El labetalol es un bloqueante selectivo α_1 (postsináptico) y no selectivo β , con mayor efecto β que α , constituyendo en la actualidad el agente más comúnmente usado para el tratamiento de la hipertensión severa aguda en el embarazo. El labetalol disminuye la resistencia vascular sistémica y la frecuencia cardiaca, disminuyendo el consumo de oxígeno por el miocardio. No influencia la función renal. Los efectos más frecuentes sobre la madre son mareos, náuseas, cefaleas y fatiga. En el neonato se han descrito hipotensión, hipoglucemia, hipotermia y bradicardia. La droga está contraindicada en pacientes con asma, enfermedad miocárdica previa o insuficiencia cardiaca descompensada. El labetalol no afecta el flujo sanguíneo uteroplacentario ni la frecuencia cardiaca fetal.

Aunque el labetalol puede ser administrado por infusión continua (1 mg/kg), la administración en bolo intravenoso es la más frecuentemente utilizada. El bolo inicial no debe ser mayor de 20 mg debido al riesgo de disminución brusca de la presión arterial. Si no se obtiene respuesta con el primer bolo, se deben dar dosis incrementales (40, 80, 80 y 80 mg) cada 15 minutos hasta una dosis acumulativa máxima de 300 mg. El comienzo de acción luego de la administración intravenosa se produce a los cinco minutos, con un efecto pico a los 10-20 minutos y una duración de acción de seis horas.

La nifedipina es un bloqueante de los canales cálcicos de empleo oral que ha sido utilizada tanto para tocolisis (prevención del parto pretérmino) como para el manejo de la

hipertensión en el embarazo. De acuerdo a trabajos recientes, la nifedipina oral controla la hipertensión más rápidamente que el labetalol intravenoso, tan pronto como una hora luego de la administración inicial. La droga también actúa como vasodilatador arteriolar renal selectivo y natriurético, produciendo un aumento significativo del volumen urinario. A diferencia del labetalol, que no modifica el índice cardíaco, la nifedipina lo aumenta, hecho ventajoso en condiciones de severa preeclampsia. La nifedipina disminuye la presión arterial sin reducir el flujo sanguíneo uteroplacentario y sin modificar la frecuencia cardíaca fetal. El régimen recomendado es cápsulas de 10 mg. por vía oral, repetidas cada 15-30 minutos hasta un máximo de 30 mg. Los efectos colaterales sobre la madre incluyen taquicardia, palpitaciones, cefaleas, enrojecimiento facial y edema de miembros inferiores. Se han descrito casos de disminuciones impredecibles de la presión arterial cuando se utilizan los preparados de absorción rápida por vía sublingual, por lo que los mismos han sido descartados para esta indicación. También se han descrito casos de bloqueo neuromuscular y severa hipotensión con muerte materna cuando se utiliza en combinación con el sulfato de magnesio, aunque estos efectos no se han reproducido en ensayos recientes.

El nitroprusiato es un vasodilatador que actúa a través de la liberación de óxido nítrico produciendo una potente reducción tanto de la precarga como de la poscarga ventricular. Mejora la función ventricular izquierda, produciendo una reducción de la congestión pulmonar y de la demanda de oxígeno del miocardio. El nitroprusiato no debe ser utilizado luego de un infarto agudo de miocardio. El nitroprusiato también puede reducir la perfusión cerebral, no siendo recomendable su empleo en pacientes con aumento de la presión intracraneal, obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo o hipotiroidismo.

El nitroprusiato sólo debe ser utilizado en el embarazo en casos complicados de hipertensión severa, preferiblemente luego de que otros agentes hayan sido inefectivos, y su empleo debe ser guiado a través del monitoreo de la presión arterial con un catéter intraarterial en una unidad de terapia intensiva. La infusión inicial debe ser de 0,20 µg/kg/min, aumentando cada cinco minutos, hasta un máximo de 4 µg/kg/min. La infusión debe ser utilizada por pocas horas en la mujer embarazada, para evitar el riesgo de la acumulación de derivados cianhídricos.

En pacientes con hipertensión crónica, los diuréticos pueden potenciar marcadamente la respuesta a las drogas antihipertensivas. El empleo continuo de diuréticos durante el embarazo puede estar justificado, en particular en pacientes con hipotensión en presencia de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar. En la preeclampsia, sin embargo, su empleo no es recomendable, debido a que existe una restricción de volumen. Los diuréticos no se deben utilizar cuando se sospecha una reducción de la perfusión uteroplacentario ni en casos de retardo del crecimiento fetal.

Las pacientes deben ser adecuadamente monitorizadas durante este período por el riesgo de desarrollar edema agudo de pulmón por sobrecarga de fluidos y compromiso de la función renal. La administración de fluidos no debe superar los 150 ml/hora. Se debe realizar control horario de la diuresis. En caso de desarrollarse edema agudo de pulmón, es aconsejable realizar monitoreo hemodinámico con catéter de arteria pulmonar.

e. Control de la hipertensión endocraneana. El aumento de la presión endocraneana es una grave complicación de la eclampsia, debiendo ser considerado en las mujeres que continúan en

coma luego de un episodio convulsivo, o que presentan edema de papila o cambios pupilares. Si se sospecha un aumento de la presión endocraneana, se debe realizar una tomografía computada de cráneo a los fines de descartar un hematoma cerebral, tumores u otra patología expansiva. Si se supone que dicho aumento está determinado por edema cerebral, es aconsejable realizar un control directo de la presión endocraneana a los fines de establecer una terapéutica adecuada, tal como se indica en la Tabla 8. Dicho tratamiento se debe instituir cuando la PIC supera los 20 mm Hg.

Tabla 8. Prevención y tratamiento del edema cerebral

1. Transferencia precoz a una unidad de terapia intensiva
2. Colocación de un dispositivo de monitoreo de PIC y de PAM
3. Determinación de la presión de perfusión cerebral
4. Evitar la hipercapnia
5. Evitar la administración de fluidos hipotónicos
6. Cabeza elevada a 25°
7. Evitar la compresión de los vasos del cuello
8. Minimizar los movimientos de la paciente
9. Reducción de la PIC en caso de superar los 20 mm Hg
 - a. Infusión rápida de manitol (0,5 g/kg) excepto en presencia de insuficiencia renal
 - b. Hiperventilación a una PaCO₂ de 25 a 30 mm Hg
 - c. Si existe hiperpirexia disminuir la temperatura
 - d. Si existe anuria realizar hemofiltración o hemodiálisis
- e. Infusión de tiopental (en perfusión endovenosa durante 15 minutos y hasta un máximo de 500 mg, manteniendo luego la perfusión en lo mínimo posible para tener una PIC por debajo de 20 mm Hg).

f. Reemplazo de volemia. La expansión del volumen plasmático aumenta las presiones de lleno ventriculares y produce un aumento del volumen minuto cardíaco, y en la preeclampsia severa puede reducir la resistencia vascular sistémica. La expansión de volumen aumenta significativamente la disponibilidad y el consumo de oxígeno, y en la preeclampsia no tratada puede llevar estos índices a sus valores normales. Sehgal y Hitt realizaron un estudio randomizado administrando dextran 40, expansores plasmáticos o solución de dextrosa al 5% a un grupo de pacientes. La expansión de volumen aumentó el volumen plasmático medido y produjo un descenso del hematocrito. También se comprobó un aumento en el volumen minuto urinario.

Mientras que la expansión de volumen es beneficiosa y se convierte en un prerrequisito esencial antes de administrar vasodilatadores, también puede ser perjudicial debido a que estas pacientes presentan una *compliance* ventricular izquierda reducida, lo que puede asociarse con el desarrollo de edema pulmonar. En pacientes críticas, el reemplazo de volemia debe realizarse bajo control estricto de las presiones de lleno ventriculares.

g.- Preservación de la función renal. Las pacientes con preeclampsia severa pueden desarrollar fallo renal; esto es debido habitualmente a la presencia de factores prerrenales, pero puede terminar en una insuficiencia renal aguda parenquimatosa.

Las pacientes oligúricas, con un volumen urinario menor de 30 ml/h., requieren expansión de volumen. El volumen administrado no debe superar los 500 ml. Una respuesta inadecuada a la expansión de volumen debe sugerir la presencia de isquemia prerrenal crítica o una IRA parenquimatosa establecida. En este caso se debe recurrir al empleo de diuréticos de asa como la furosemida. En ausencia de una respuesta rápida, es recomendable colocar un catéter de arteria pulmonar para evaluar la situación hemodinámica.

Las pacientes que persisten oligúricas o anúricas luego de la corrección de los factores prerrenales deben ser consideradas como portadoras de una insuficiencia renal aguda y ser sometidas al manejo estándar de esta situación, incluyendo restricción de fluidos y eventual tratamiento dialítico.

h. Inducción del parto. El parto y el alumbramiento son el tratamiento definitivo de la eclampsia. Una vez que las convulsiones y la hipertensión arterial severa se han controlado, se debe iniciar el proceso del parto. Todas las pacientes deben recibir un monitoreo materno y fetal en estas condiciones. El tipo de parto a realizar debe quedar a cargo de un obstetra experto.

Luego del nacimiento, la paciente debe permanecer bajo vigilancia en una Unidad de Cuidados Intensivos durante al menos 24 horas. Durante este tiempo, se mantendrá la perfusión de sulfato de magnesio y se realizará un control estricto de ingresos y egresos hídricos, de presión arterial y de función cardiovascular y renal.

Se debe recordar, por último, que hasta el 20% de los casos de eclampsia pueden aparecer después del parto, imponiendo un control directo durante el posparto de toda paciente que ha presentado hipertensión arterial inducida por el embarazo.

Tratamiento de la hipertensión crónica durante el embarazo

El tratamiento de una paciente con hipertensión crónica debe comenzar antes de la concepción. Deben ser suspendidas las drogas que puedan tener acción teratogénica (antagonistas de la enzima de conversión, clonidina y nifedipina) y aconsejar a la paciente que una vez que esté confirmado el embarazo consulte a la brevedad. Si la paciente consulta durante el primer trimestre de gestación se suspenderán las drogas que esté tomando en caso de que sea una hipertensión leve o moderada y se recomendará el tratamiento con alfa metildopa si la presión arterial diastólica es igual o mayor de 100 mm Hg. Se debe tener en cuenta que no todas las embarazadas responden a la terapéutica antihipertensiva de forma uniforme. Es conveniente iniciar un tratamiento aceptado y tener presente que el mismo puede ser modificado en caso de presentar efectos colaterales, existir una potencial interacción de drogas, o fallo terapéutico. En pacientes que requieren más de tres drogas antihipertensivas se debe recomendar la hospitalización para control permanente de la madre y del feto, y evaluar el desarrollo de una preeclampsia sobreimpuesta.

Las embarazadas con hipertensión crónica deben vigilarse cada dos a tres semanas durante el primer trimestre y semanalmente en el segundo y tercer trimestre hasta el parto. Se deben registrar datos basales sobre función renal, hepática, cardiovascular y hematología. Un cambio rápido de la presión arterial o la aparición de proteinuria presuponen el diagnóstico de preeclampsia sobreañadida y hace recomendable la internación para evaluación y tratamiento.

El autor agradece al Prof. Dr. Luis Sabbatini la corrección final del trabajo.

BIBLIOGRAFIA

Aagard-Tillery K., Belfort M.: Eclampsia: morbidity, mortality and management. Clin Obst Gynecol 48:12-2005

Abalos E., Duley L., Steyn D.: Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Review. Cochrane Database Syst Rev 2:CD002252-2001

Abroug F., Boujdaria R.: HELLP syndrome. Incidence and maternal fetal outcome. Intens Care Med 18:274-1992

Barton J., Sibai B.: Cerebral pathology in eclampsia. Clin in Perinat 18:891-1991

Barton J.: Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. Gastroent Clin N Am 21:937-1992

Barron W.: The syndrome of preeclampsia. Gastroent Clin of N Am 21:851-1992

Belfort M., Kennedy A., Rassner U.: Novel techniques for cerebral evaluation in preeclampsia and eclampsia. Clin Obst Gynec 48:387-2005

Bremer H., Wallenburg H.: Aspirin in pregnancy. Fetal and Maternal Med Review 4:37-1992

Davison J., Homuth V., Jeyabalan A.: New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. J Am Soc Nephrol 15:2440-2004

Dekker G., van Geijn H.: Hypertensive disease in pregnancy. Cur Opin in Obstet and Gynecol 4:10-1992

Dekker G.: The pharmacological prevention of preeclampsia. Bailliere's Clin Obst and Gynaec 9:509-1995

Digre K., Varner M., Osborn A.: Cranial magnetic resonance imaging in severe preeclampsia vs eclampsia. Arch Neurology 50:399-1993

Douglas K., Redman C.: Eclampsia in the United Kingdom. Brit Med J 309:1395-1994

Duley L., Meher S., Abalos E.: Management of pre-eclampsia. Brit Med J 332:463-2006

Fábregas G.: Hipertensión y embarazo. Capítulos de Cardiología. Actualización Hipertensión Arterial Vol 1, N°2-1992

Ferris T.: Preeclampsia and postpartum renal failure: examples of pregnancy induced microangiopathy. Amer J Med 99:343-1994



Flack J., Peters R., Mehra V.: Hypertension in special populations. *Curr Probl Cardiol* 194-February 2003

Friedman S., Taylor R.: Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol* 18:661-1991

Gaffney G.: Eclamptic seizures: treatment guidelines. *CNS Drugs* 12:111-1999

Garovic V.: Hypertension in pregnancy: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 75:1071-2000

Ganzevoort W., Rep A., Bonsel G.: Plasma volume and blood pressure regulation in hypertensive pregnancy. *J Hypertens* 22:1235-2004

Gilstrap L., Ramin S.: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *ACOG Practice Bulletin* 99:159-2002

Gregg A.: Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 31:223-2004

Gupta S., Agarwal A., Sharma R.: The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obst Gynecol Survey* 60:807-2005

Haddad B., Sibai B.: Expectant management of severe preeclampsia: proper candidates and pregnancy outcome. *Clin Obst Gynecol* 48:430-2005

Hayman R., Brockelsby J., Kenny L.: Preeclampsia: the endothelium, circulating factor(s) and vascular endothelial growth factor. *J Soc Gynecol Investig* 6:3-1999

Henry C., Biedermann S., Campbell M.: Spectrum of hypertensive emergencies in pregnancy. *Crit Care Clin* 20:697-2004

Hernandez C., Cunningham F.: Eclampsia. *Clin Obst and Gynec* 33:460-1990

Irgens H., Reisaeter L., Irgens L.: Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia. *Brit Med J* 323:1213-2001

Janes S.: Thrombocytopenia in pregnancy. *Postgrad Med J* 68:321-1992

James P., Nelson Piercy C.: Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart* 90:1499-2004

Jeyabalan A., Caritis S.: Antioxidants and the prevention of preeclampsia: unresolved issues. *N Engl J Med* 354:1841-2006

Kaplan P.: Neurologic aspects of eclampsia. *Neurol Clin* 22:841-2004

Kirshon B., Cotton D.: Invasive hemodynamic monitoring in the obstetric patient. *Clin Obstet Gynec* 30:579-1987

Leduc L., Wheeler J.: Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 79:14-1992





Levine A., Karumachi J.: Circulating angiogenic factors in preeclampsia. Clin Obst Gynecol 48:372-2005

Lewis R., Sibai B.: The use of calcium channel blockers in pregnancy. New Horizons 4:115-1996

Lim K.H., Friedman S.: Hypertension in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 5:40-1993

Linton D., Anthony J.: Critical care management of severe preeclampsia. Intensive Care Med 23:248-1997

Longo S., Dola C., Pridjian G.: Preeclampsia and eclampsia revisited. Southern Med J 96:891-2003

Lucas L., Leveno K., Cunningham G.: A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. N Engl J Med 333:201-1995

Majerus B., Desnault H.: Ruptured subcapsular hepatic haematoma secondary to HELLP syndrome. Acta chir bel 95:251-1995

Magann E., Martin J.: Complicated postpartum preeclampsia-eclampsia. Obst and Gynec Clin N Am 22:337-1995

Magee L., Ornstein M., von Dadelszen P.: Management of hypertension in pregnancy. Brit Med J 318:1332-1999

Magee L., Cham C., Waterman E.: Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. Brit Med J 327:955-2003

Mills J., Der Simonian R., Raymond E.: Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. JAMA 282:356-1999

Milne F., Redman C., Walker J.: The pre-eclampsia community guideline (PRECOG). Brit Med J 330:576-2005

Montan S.: Drugs used in hypertensive diseases in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 16:11-2004

Norwitz E., Dong Hsu C., Repke J.: Acute complications of preeclampsia. Clin Obst Gynec 45:308-2002

Perry K., Martin J.: Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. Clin Obstet Gynec 35:338-1992

Poston L., Briley A., Seed P.: Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. Lancet 367:1145-2006

Pridjian G., Puschett J.: Preeclampsia. Part 1: Clinical and pathophysiologic considerations. Obst and Gynec Survey 57:598-2002



Pritchard J., Cunningham F., Pritchard S.: The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia. *Am J Obstet Gynaecol* 148:951-1984

Ramanathan J., Bennett K.: Pre-eclampsia: fluids, drugs, and anesthetic management. *Anesth Clin N Am* 21:145-2003

Redman C., Sacks G., Sargent I.: Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 180:499-1999

Repke J.: Prevention of preeclampsia. *Clin Perinat* 18:779-1991

Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183:S1-2000

Roberts J., Pearson G., Cutler J.: Summary of the NHLBI Working Group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertension* 41:437-2003

Roberts J., Gammill H.: Preeclampsia: recent insights. *Hypertension* 46:1243-2005

Romero R., Garite T.: Unexpected results of an important trial of vitamins C and E administration to prevent preeclampsia. *Amer J Obst Gynecol* 194:1213-2006

Rumbold A., Crowther C., Haslam R.: Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 354:1796-2006

Saftlas A., Beydoun H., Triche E.: Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders. *Obst Gynecol* 106:162-2005

Scardo J., Hogg B., Newman R.: Favorable hemodynamic effects of magnesium sulfate in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynaecol* 173:1249-1995

Schneider M., Landau R., Morth M.: New insights in hypertensive disorders of pregnancy. *Curr Opin Anaesthesiol* 14:291-2001

Sehgal N., Hitt J.: Plasma volume expansion in the treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 138:165-1980

Sibai B., Mabie W.: Hemodynamics of preeclampsia. *Clin in Perinat* 18:727-1991

Sibai B.: Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 78:451-1991

Sibai B.: Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 335:257-1996

Smith G., Pell J., Walsh D.: Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet* 357:2002-2001

Solomen C.: Preeclampsia: searching for the cause. *N Engl J Med* 350:641-2004

Spinnato J., Livingston J.: Prevention of preeclampsia with antioxidants: evidence from randomized trial. Clin Obst Gynecol 48:416-2005

Stevenson J., Graham D.: Hepatic hemorrhage and the HELLP syndrome. The American Surgeon 61:756-1995

The Eclampsia Trial Collaborative Group: Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 345:1455-1995

The Magpie Trial: a randomized placebo controlled trial. Do women with preeclampsia and their babies, benefit from magnesium sulfate? Lancet 359:1877-2002

Todd Fontenot M., Lewis D., Frederick B.: A prospective randomized trial of magnesium sulfate in severe preeclampsia: use of diuresis as a clinical parameter to determine the duration of postpartum therapy. Amer J Obst Gynec 192:1788-2005

Usta I., Sibai B.: Emergent management of puerperal eclampsia. Obst Gynecol Clin N Am 22:315-1995

Van Pampus M., Dekker G., Wolf H.: High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 180:1146-1999

Van Pampus M., Arnoudse J.: Long term outcomes after preeclampsia. Clin Obst Gynecol 48:489-2005

Vidaef A., Carroll M., Ramin S.: Acute hypertensive emergencies in pregnancy. Crit Care Med 33; Suppl 10: S307-2005

Villar J., Abdel-Aleem H., Merialdi M., on behalf of the WHO Calcium supplementation for the prevention of preeclampsia trial group: World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. Amer J Obstet Gynec 194:639-2006

Visser W., Wallenburg H.: Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. Hypertension 17:1072-1991

Von Dadelszen P., Ornstein M., Bull S.: Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. Lancet 355:87-2000

Von Dadelszen P., Magee L.: Antihypertensive medications in management of gestational hypertension-preeclampsia. Clin Obst Gynecol 48:441-2005

Weiner C.: Preeclampsia-Eclampsia syndrome and coagulation. Clin in Perinat 18:713-1991

Weinstein L.: Preeclampsia/Eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. Obstet Gynecol 66:657-1985

Wilson B, Watson M., Prescott G.: Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. Brit Med J 326:845-2003



LIBRO
VIRTUAL
INTRAMED

Medicina Intensiva
por Dr. Carlos Lovesio

Wilson M., Goodwin T., Pan V.: Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obst and Gynec Survey* 58:39-2002

Yankowitz J.: Pharmacologic treatment of hypertensive disorders during pregnancy. *J Perinat Neonat Nurs* 18:230-2004

Zuspan F.: New concepts in the understanding of hypertensive diseases during pregnancy. *Clin in Perinat* 18:653-1991



ROEMMERS