

11217
50
20j

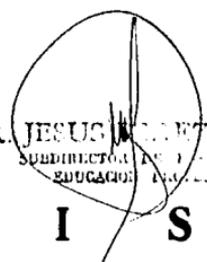


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

ENFOQUE FISIOPATOLOGICO Y DE
DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD
HIPERTENSIVA AGUDA DEL EMBARAZO.


DR. SAMUEL KARCHMER K.
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR


DR. JESUS MARIA SEGURA
SUBDIRECTOR DE SALUD Y
EDUCACION PROFESIONAL

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIZACION EN

GINECO OBSTETRICIA

P R E S E N T A

SERGIO GERARDO MARTINEZ PEREZ

ASESOR: DR. AQUILES R. AYALA RUIZ



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Febrero 1987



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

Introducción.....	1
Hemodinámica Renal.....	7
Cambios en la Creatinina Plasmática y el Nitrogeno Ureico.....	11
Evaluación de la Función Renal.....	12
Metabolismo y Excreción de Acido Urico por los Rinones...	13
Homeostasia Volumétrica.....	16
Eje Renina-Angiotensina-Aldosterona.....	20
Fisiología de la Renina-Angiotensina.....	22
Fisiología de la Aldosterona.....	25
Cambios Hemodinámicos en el Embarazo.....	26
Hormonas Vasoactivas y Capacidad de Respuesta Vascular en la Preeclampsia.....	28
Fisiopatología de la Hipertensión Inducida por el Embarazo.....	31
Tono Vasoconstrictor Elevado.....	33
Consecuencias Fetales de la Sensibilidad Materna a la Angiotensina.....	35
Prostaglandinas.....	39
Trombocitopenia en la Enfermedad Hipertensiva Aguda del Embarazo.....	44
Indicaciones, Interpretación de las pruebas más comunmente utilizadas.....	47
Roll Over Test.....	47
Medición de la Presión sanguínea y PAM-2.....	48

Pruebas de Función Renal.....	51
Pruebas de Coagulación.....	58
Pruebas de Funcionamiento Hepático.....	62
Síndrome de Hellp.....	64
Sistema de Coagulación.....	67
Vía Intrínseca.....	68
Vía Extrínseca.....	72
Sistema Fibrinolítico.....	73
Inhibidores de la Fibrinólisis.....	76
Inhibidores de activadores del Plasminógeno.....	76
Exploración Neurológica.....	79
Fondo de Ojo.....	81
Cambios Hipertensivos en el Fondo de Ojo.....	81
Bibliografía.....	86

INTRODUCCION

Sabiendo de antemano, la finalidad de la presente monografía, considero de interés el mencionar de breve manera, la evolución que ha tenido en relación a la metodología diagnóstica la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo. Considerando que es una enfermedad de sistemas múltiples, y de la cual se han obtenido grandes avances en relación a su fisiopatología los últimos 25 años.

Más aún, predispone a complicaciones potencialmente letales como puede ser el desprendimiento placentario, la insuficiencia renal aguda, la hemorragia cerebral, la coagulación intravascular diseminada y el colapso circulatorio. En la antigüedad la eclampsia no la diferenciaban de la epilepsia, y no fué sino hasta 1739, cuando Sauvages escribió que la epilepsia era crónica, con recurrencia de las convulsiones a través de los años; todas las convulsiones de causa aguda les llamó eclampsia. Veinte años más tarde definió varias especies de eclampsia genuina, en relación con las diversas causas agudas que Hipócrates había descrito, como una hemorragia marcada, un dolor grave, una infestación vermicular. Los antiguos escritos egipcios, chinos e indios habían hecho suponer que se mencionaba la eclampsia, pero la lectura de las fuentes revisadas no es convincente.

El Coan pronóstico prehipocrático aludía a la eclampsia: " En el embarazo, la somnolencia y las cefaleas acompañadas por pesadez y convulsiones, son generalmente malas".

El libro de texto habitual de enfermería en Europa e Inglaterra durante cerca de dos siglos fué escrito por Rosslin el cual describe que la pérdida de la conciencia y las convulsiones eran signos evidentes en una mujer con un parto difícil y la muerte fetal.

La literatura de la eclampsia comienza realmente con el advenimiento de las matronas varones cuando los médicos en Francia invadieron el campo de la obstetricia en el siglo XVII, Mauriceu era el más importante de la nueva generación. Su única mención de las convulsiones en la primera edición de su libro, publicado en 1668, fué de las asociadas con las hemorragias obstétricas graves, por las que su hermana había muerto, no diferenció inequívocamente la eclampsia de la epilepsia, pero pudo haberlo reconocido como una entidad, que la atribuyó a un exceso de sangre caliente que fluía del útero y estimulaba al sistema nervioso, con un agravamiento secundario a la irritación cervical. También escribió que cuando el feto moría surgían vapores malignos procedentes de su descomposición que eran los posibles causantes de las convulsiones.

EDEMA:

Demanet, en 1797, escribió que sus 6 pacientes eclámpicas tenían anasarca y sugirió que el edema estaba anadido a las tres causas reconocidas de convulsiones: depleción, repleción y los dolores del parto.

PROTEINURIA:

En 1840, Rayer observó proteinuria en tres mujeres edematosas. De sus descripciones, es probable que al menos la primera tuviese preeclampsia. El descubrimiento de la proteinuria en la eclampsia fué llevado a cabo independientemente por Lever y Simpson en 1843.

Lever observó que la proteinuria de la eclampsia y de la preeclampsia disminuían y desaparecían tras el parto, y por ello llegó a la conclusión de que la eclampsia no era una nefritis. En 1851, Frerichs publicó un libro muy influyente sobre la nefritis en el que escribió que la eclampsia es una forma de uremia, opinión que él sostuvo durante la mitad de siglo. Frerichs había sugerido que una enzima convertía la urea en carbonato amónico tóxico; otros identificaron la toxina como un precursor de la urea, el ácido carbámico.

Entre otras sustancias se encontraban la xantina, la cretinina, la acetona, la bilirrubina, el ácido láctico, las globulinas, las leucomanias, y una gran cantidad de

substancias, entre las que se incluian material nocivo normalmente eliminado durante la menstruación, pero retenido como consecuencia de la amenorrea. Algunos llegaron a pensar incluso que el agua también era una toxina.

Los patólogos a menudo fracasaron al intentar encontrar anomalías renales en mujeres eclámpticas autopsiadas. Spiegelberg se opuso a ello postulando un espaso vascular renal intenso, inducido por un reflejo procedente de un útero distendido, y escribió "la eclampsia verdadera depende del almacenamiento urémico como de la deficiente excreción renal".

HIPERTENSION:

El pulso late con fuerza de la mujer eclámptica había sugerido la hipertensión arterial a los médicos antiguos. Vinay, en 1894, usó un esfigmomanómetro primitivo y encontró presiones sanguíneas que oscilaban de los 180 a los 200 mmhg en mujeres proteinúricas embarazadas; las presiones superiores a los 160 mmhg eran normales tal y como se estimaron por este instrumento.

La hipertensión primaria o esencial, no fué reconocida hasta 1896, cuando Allbut observó que determinadas personas ancianas y de mediana edad, especialmente mujeres a menudo desarrollaban hipertensión sin ninguna evidencia de

enfermedad renal. Denominó a esta relación "plétora senil", denominación que tuvo un efecto desafortunado y prolongado porque los obstetras pensaron que sus pacientes no eran lo suficientemente viejos como para tenerla.

En 1893 Georg Schmorl, en mujeres que habían muerto después de crisis de eclampsia, describió la necrosis anémica y hemorrágica con depósito de una red de fibrina en las zonas periportales del hígado, junto con pequeños trombos en las venas interlobulillares.

Además se descubrieron trombos en los capilares glomerulares y, menos frecuentemente, en cerebro, pulmones y corazón. En 1901 Schmorl había reunido datos de 73 casos, en 71 de los cuales observó las lesiones periportales típicas del hígado, llegó a la conclusión de que existía un sustrato anatómico característico en la eclampsia, y en este trastorno se producía en la sangre un cambio típico que se manifestaba por la formación de trombos múltiples.

Arias y Mancilla-Jiménez, utilizando, una técnica de inmunofluorescencia demostraron en biopsias de hígado depósitos de fibrinógeno, fibrina, en las zonas periportales.

Stanke señaló en 1922 la asociación de eclampsia y trombocitopenia, particularmente en pacientes que sufrían hemólisis y morían. La trombocitopenia se comprobó más tarde

repetidamente tanto en la eclampsia como en la preeclampsia. Pritchard y Col. describieron en 1954 tres casos de eclampsia, dos de ellos mortales, con intensa trombocitopenia y, además, prolongación del tiempo de sangrado, del tiempo de trombina, y signos de hemólisis.

Paulatinamente los métodos diagnósticos han evolucionado y gracias a nuevas técnicas y al mayor conocimiento de esta patología, se brinda mejor y mayor atención tanto a la madre como al producto, considerando esto, mencionaré las diversas alteraciones así como los recursos diagnósticos del estado materno en la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo como actualmente se le conoce. (1)

HEMODYNAMICA RENAL.

El embarazo se acompaña de cambios extraordinarios en el medio interno de la mujer, y las modificaciones en las funciones renales son particularmente aspectos prominentes de esta adaptación.

Es probable que no se haya concedido toda la importancia que tienen las alteraciones en la hemodinámica renal, por la adulteración de datos seriados y la corrección de los resultados prenatales y puerperales a una superficie corporal estándar.

Se utiliza la depuración de paraaminohipurato para medir el flujo sanguíneo por riñón, y de este modo, cuantificar la corriente plasmática eficaz por el órgano mencionado, existen diferentes opiniones de otros tantos investigadores, pero a pesar de esta diversidad de opiniones suele aceptarse, que el flujo plasmático renal aumenta extraordinariamente durante el embarazo y los incrementos de mitad de gestación alcanzan 60 a 80%, seguidos por un decremento significativo en el tercer trimestre.

Hay concordancia detallada de los diversos valores medios de la filtración glomerular medidos por depuración de inulina en los estudios de los primeros investigadores.

Cuando los resultados no se ajustan a una Área estándar de superficie, la filtración glomerular aumenta aproximadamente 50% en todo el embarazo.

Con base en las afirmaciones hechas, cabe prever que la fracción de filtración que es el cociente obtenido al dividir la filtración glomerular entre la corriente o flujo eficaz de plasma por riñones, disminuye en relación con las cifras que se observan en la mujer no embarazada, durante los comienzos del embarazo, pero debe aumentar de nuevo durante el tercer trimestre. Es interesante señalar que la presión arterial media se modifica en una pauta que es muy semejante en "espejo", de la sugerida del flujo plasmático eficaz por riñones pero también sigue un paralelismo con la fracción de filtración, lo cual denota cambios hemodinámicos dentro del glomérulo o tal vez una pérdida transitoria del equilibrio de la presión de filtración.

La creatinina, a diferencia de la inulina, no es inerte para los riñones; parte de ella aparece en la orina, y proviene de la secreción tubular. En las mujeres no embarazadas el error resultante es lo suficientemente pequeño como para no tomarlo en cuenta en la práctica clínica, de manera que la depuración de dicho metabolito durante 24 hrs. se acepta como índice de filtración glomerular.

Durante el embarazo, la depuración de creatinina y la inulina no difieren significativamente en las situaciones de goteo por venoclisis, aunque los resultados de ambas son mayores que los obtenidos para la depuración de creatinina calculada en las 24 hrs. anteriores, diferencia que posiblemente depende de discrepancias en las situaciones experimentales y no alteraciones en el metabolismo y excreción de creatinina por parte de los riñones. La medición de la depuración de creatinina en 24 hrs. es una técnica que no entraña penetración corporal, razón por la cual es de gran utilidad en circunstancias que no convendría el goteo endovenoso o sería difícil de practicar, especialmente cuando se necesitan estimaciones repetidas y frecuentes. Por la octava semana de embarazo, esto es: seis semanas después de la concepción, ha habido ya un incremento de 45% en la depuración de creatinina en 24 hrs., cambio que va más allá de los límites del error de laboratorio y de la variabilidad biológica. En todo el segundo trimestre permanece elevada la depuración de creatinina, pero en las semanas que preceden al parto hay un decremento constante hacia cifras propias de la mujer no embarazada.

Inmediatamente después del parto, la depuración de creatinina en 24 hrs. aumenta en comparación con los resultados obtenidos en las mismas mujeres antes de la expulsión. Las cifras obtenidas en el sexto día de puerperio no difieren significativamente de las que se obtienen en la mujer no embarazada. No se sabe si este patrón refleja

modificaciones en la propia filtración glomerular, en el metabolismo de creatinina, o en la eliminación y metabolismo del metabolito mencionado por los riñones. Un cambio realmente notable en este lapso es la diuresis sustancial que aparece en el cuarto día del puerperio; es interesante señalar que en ese día no siempre se mide la cifra máxima de depuración de creatinina.

Durante años ha habido controversia en lo que se supone debiera ocurrir exactamente con la depuración de urea durante el embarazo y también respecto a la situación óptima para medir este parámetro.

Desde hace mucho tiempo se sabía que, en algunas circunstancias, la velocidad o índice de excreción de urea guardaba relación con la velocidad de la corriente de orina, pero se sospechó que por arriba de un "límite de aumento" de unos 2ml/min., la depuración de urea por parte del riñón era independiente del flujo. Se crearon fórmulas mucho más complejas de depuración al haber índices de velocidades más lentas de flujo, pero a la postre se demostró que eran falsas. Aún más, dado que la capacidad del riñón para eliminar una carga hídrica disminuye progresivamente hasta el tercer trimestre, ello, en capacidad, aunado a la diuresis inadecuada, sería el efecto de disminuir la depuración de urea conforme evoluciona el embarazo.

De este modo, los estudios en los que la diuresis posiblemente fué inadecuada, también son, al parecer, los que muestran falta de incremento en la depuración de urea durante el embarazo.

CAMBIOS EN LA CREATININA PLASMÁTICA Y EL NITRÓGENO UREICO

Los niveles plasmáticos de creatinina y nitrógeno disminuyen. Los de creatinina disminuyen de una cifra de 0.83 mg/100ml. (cifra de la mujer no embarazada) a 0.73 mg/100ml. en el primer trimestre; 0.58 mg/100ml. en el segundo trimestre, y 0.53 mg/100ml. en el tercer trimestre. Los niveles de nitrógeno ureico disminuyen de 13 mg/100ml. (cifras en la mujer no embarazada) a 11.9 y 10 mg/100ml. en trimestres sucesivos. Es importante que el clínico conozca los cambios mencionados, porque las cifras que se consideran normales en la mujer no embarazada pudieran reflejar decremento de la función renal durante el embarazo.

Cuando surge niveles de creatinina y nitrógeno ureico en plasma, que exceden de 0.80 mg/100ml. y 14 mg/100ml., respectivamente, el clínico debe estar alerta e investigar con mayor detalle la función renal.

EVALUACION DE LA FUNCION RENAL.

Es necesaria una recomendación cauta en los que se refiere a la evaluación de la función renal, a partir de los niveles plasmáticos de creatinina. Una persona puede perder inclusive 50% de la función renal y obtener un nivel de creatinina plasmática menor de 1.5 mg/100ml. Sin embargo, si hay deterioro mucho más grave de la función de los riñones, cualquier decremento de la filtración glomerular hará que aumente extraordinariamente la creatinina en plasma, y en estas situaciones disminuye la excreción de dicho metabolito, y ello pudiera depender de una menor masa muscular, pero hay datos de depuración extrarrenal con "reciclado" de creatinina y degradación irreversible a productos diferentes de creatinina, como sarcosina, hidantoína y metilamina.

Para evaluar la filtración glomerular a menudo se utiliza la creatinina plasmática, su recíproca y su logaritmo. Se han creado formas para calcular la filtración glomerular, a partir de mediciones de creatinina plasmática, a condición de que el clínico cuente con información al respecto a edad, talla y peso de la paciente.

Sin embargo, es errónea en situaciones en que el tamaño o el peso corporales no reflejan necesariamente el tamaño de los riñones, como ocurre en el embarazo. Esta evaluación de la función renal en el embarazo debe basarse en la depuración

de creatinina, y no en su concentración plasmática. Es importante recordar que cerca del término hay un decremento del 15 al 20% de la función, lo cual altera en forma mínima la creatinina plasmática.

Para evitar problemas como la "eliminación" por cambios en el flujo de orina, casi todos los clínicos emplean muestras de orina recogida en 24 hrs. para medir la depuración de metabolitos, de ese modo se esquivan dificultades causadas por las variaciones diurnas. La dilatación de la vías urinarias en el embarazo puede causar errores en la reunión de orina, que pueden llevarse al mínimo si se hidrata en grado suficiente a la mujer para que haya un índice de flujo, y se le coloca en decóbito lateral durante una hora, antes del comienzo, y al final del periodo de recolección. Estas precauciones "estandarizan" la técnica y llevan al mínimo los errores de espacio muerto.

Muchos métodos de cuantificación de la creatinina también miden cromógenos no creatínicos, particularmente en sangre, con lo cual las cifras que se obtienen suelen ser mayores que las reales, efecto que sin duda se traduce en cambios en los cálculos de la depuración. Por último, la ingestación de carne cocida puede aumentar los niveles de creatinina plasmática incluso en 0.18 mg/100ml. (porque la cocción transforma de creatina reformada en creatinina), hecho que el clínico debe tomar en consideración al programar el horario de extracción de muestras de sangre durante un periodo de depuración.

Nunca debe utilizarse la depuración de urea como alternativa de la depuración de creatinina, porque, depende del flujo de orina y también de la filtración glomerular. Han habido intentos para introducir de nuevo la prueba con modificaciones, o combinarla con la depuración de creatinina, con la esperanza de eliminar los errores de ambas, pero estos métodos no han tenido aceptación.

Conforme evoluciona la nefropatía y disminuye la función de los riñones, también lo hace la posibilidad de concebir y llevar al término un embarazo viable.

Los grados de trastorno en la función renal, que ocasionan síntomas o al parece no alteran la función homeostática en la mujer no embarazada, ponen en peligro el embarazo. Es raro el embarazo normal cuando la función de los riñones disminuye al grado de que los niveles de creatinina y nitrógeno ureico en plasma, previos a la concepción, son mayores de 3 mg/100ml. y 30 mg/100ml., respectivamente. Los incrementos parecen pequeños, pero representan decrementos de la función que exceden de 50%. Sin embargo, hay excepciones; a veces mujeres con nefropatía moderadamente grave han procreado productos viables y hay publicaciones de culminaciones fructíferas del embarazo en unas cuantas mujeres sometidas a hemodiálisis de sostén o que sufrieron deterioro repentino de la función renal y fueron tratadas por hemodiálisis.

METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE ÁCIDO ÚRICO POR LOS RÍÑONES.

El embarazo normal induce a la aparición de hipouricemia relativa. Desde la octava semana del embarazo, las concentraciones plasmáticas de ácido úrico disminuyen en más de 25% y comienzan a aumentar durante el tercer trimestre, hasta llegar a las concentraciones que equivalen cuando menos al promedio del que se mide en la mujer no embarazada. Es probable que la causa principal del cuadro anterior sea la alteración en la depuración de ácido úrico por los riñones, el cual, a pesar de que es filtrado libremente, más tarde se resorbe en forma tan activa que en la orina aparece 10%, aproximadamente, de la carga filtrada original. Sin embargo, el metabolismo y la depuración del ácido úrico por los riñones son más complejos que la simple resorción tubular, de manera que, si bien se resorbe en un punto proximal una gran proporción del ácido úrico filtrado, la excreción final depende del equilibrio entre la secreción activa y la resorción ulterior. Se sospecha que la hipouricemia del embarazo normal refleja alteraciones en la depuración del ácido úrico (cociente entre depuración de ácido úrico/filtración glomerular), con decremento en la resorción tubular neta. Al avanzar el embarazo, el riñón al parecer excreta una proporción menor de la carga filtrada del ácido úrico, y este incremento en la resorción neta se acompaña de un aumento en la concentración de dicho ácido en el plasma.

La concentración de ácido úrico y su resorción por riñones son significativamente mayores en el embarazo complicado por preeclampsia, o con retardo del crecimiento intrauterino. Por arriba de un nivel crítico de 580 mg/100ml. de sangre, hay una mortalidad perinatal grave en las mujeres hipertensas, y es importante recurrir a las mediciones seriadas para evaluar la evolución, en la preeclampsia. Sin embargo, la variabilidad fisiológica alcanza magnitud tal en algunas mujeres sanas, que tienen niveles elevados, no presentan problemas, y carece de utilidad una sola medición no programada.

HOMEOSTASIA VOLUMETRICA.

La embarazada, para cubrir las necesidades del nuevo organismo que se desarrolla en su interior, necesita retener, en primer lugar durante la gestación, unos dos litros de agua, 290 meq de sodio, 155 meq de potasio y los aniones correspondientes. A las cifras anteriores hay que sumar, en promedio, 1 a 2 litros de líquido amniótico, unos 700 ml de agua en el útero, 300 ml en la placenta y 400 ml en los senos; todos con sus correspondientes electrólitos. Aún más,

el agrandamiento del lecho vascular general y del útero y la placenta, debe llenarse con sangre cuyo volumen aumenta 1.25lts., junto con 150 meq de potasio en promedio; el componente intersticial del compartimiento extracelular se agranda 1.25lts. cuando menos. Es esencia, el incremento en el volumen plasmático y el espacio intersticial de la embarazada constituyen una "hipervolemia fisiológica" que la mujer percibe y acepta como normal. No se ha dilucidado si estos incrementos son necesarios o no, pero pudiera ocurrir así porque el hecho de que no aumente el volumen plasmático, en forma apropiada, se ha correlacionado con índices de natalidad mínimos, esto es, decremento en la función reproductora.

Por todo lo expuesto, la embarazada retiene agua y electrolitos. El riñón normal tiene una capacidad limitada para controlar el equilibrio hidroelectrolítico. Durante la gestación las respuestas compensatorias de excreción, por riñones que automáticamente restauran la normovolemia, deben ser modificadas y, en alguna forma, el riñón sufre un reajuste para lograr un nuevo equilibrio.

El sodio es el factor determinante en la homeostasia volumétrica. Aún cuando se permite el decremento de 4-5 meq/litro en el sodio plasmático, que se observa en los comienzos del embarazo, la carga filtrada de sodio aumentará de los niveles de 20.000 meq/día propios de la no embarazada, hasta casi 30.000 meq/día. Los cambios mencionados deben acompañarse de incrementos correspondientes en la resorción

tubular de sodio, o aparecerá depleción masiva del mineral. Esta resorción adaptativa de los túbulos no solamente iguala al gran incremento en la carga filtrada sino, además, se resorberán diariamente 2-6 meq de sodio, provenientes de las reservas fetales y maternas. El cambio mencionado representa el mayor ajuste que en los riñones ocurre durante el embarazo.

Con todos estos cambios, la embarazada probablemente no esté predispuesta a una retención de sodio, y metabolizará el cloruro de sodio ingerido como lo haría si no estuviese embarazada, e inclusive puede perder un poco del mineral.

No se ha dilucidado en detalle la influencia que los cambios hormonales durante el embarazo normal ejercen en la depuración de sodio, y la regulación volumétrica por los riñones. Durante la gestación normal aumenta la secreción y excreción de la aldosterona, y los niveles de desoxicorticosterona, cortisol, estrógeno y prolactina en plasma. Los factores mencionados y otros pudieran influir en el metabolismo del sodio durante la gestación.

En los comienzos del embarazo, la osmolalidad del plasma disminuye a un nivel que es de 100 mOsm/kg por debajo de la cifra correspondiente a la no embarazada, y tal decremento pudiera ser explicado por la disminución concomitante en el nivel de sodio plasmático y aniones

correspondientes. Por lo expuesto cabría esperar que una embarazada dejaría de secretar la hormona antidiurética, vasopresina de arginina, y estuviese en un estado de diuresis continua, lo cual no ocurre porque la secreción de vasopresina de arginina y la sed disminuyen aproximadamente 10 mOsm/kg cada uno, durante el embarazo.

Poco se sabe de los factores no osmóticos que controlan la secreción de vasopresina de arginina en el embarazo. Los decrementos en la presión arterial media estimulan la secreción de vasopresina de arginina, pero en la embarazada el decremento de la osmolalidad del plasma es muy anterior al decremento de la presión arterial, y la menor tonicidad corporal persiste hasta el término en que la presión arterial vuelve a los niveles que tenía en la mujer no grávida. El volumen plasmático es un factor determinante en la liberación de vasopresina de arginina: la hipovolemia estimula la secreción de dicha sustancia en tanto que la hipervolemia puede aminorarla. En el embarazo aumenta notablemente el volumen sanguíneo absoluto, pero tal vez se reajusta el mecanismo de secreción de vasopresina de arginina que percibe el volumen, de tal manera que el mayor volumen se capta como normal. (2,5,7,9,10,11,12,13,22)

EJE RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA.

Desde 1954, cuando Simpson y Tait identificaron la aldosterona, la hormona más importante en la retención de la sal de las adrenales, se acumuló una nutrida literatura a cerca del papel potencial de esta hormona en las enfermedades asociadas con retención de sodio. Puesto que el regulador más importante de la secreción de la aldosterona es el sistema renina-angiotensina (la angiotensina es el agente vasoconstrictor más potente de producción endógena), se adjudica un papel crítico a esta cascada, el eje renina-angiotensina, en la hipertensión y las enfermedades edematosas. Durante el embarazo se observan cambios importantes en el balance de sodio y agua. Así, no sorprende que esté involucrado en el estado de hipertensión en el edema que acompaña al embarazo normal.

REGULACION DEL EJE RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA.

La aldosterona es el mineralocorticoide más potente producido por los seres humanos y se secreta, con exclusividad, en las células externas (glomerulosa) de la corteza adrenal. Otros mineralocorticoides producidos por la corteza suprarrenal son la 11-deoxicorticosterona, la 18-hidroxi-11-deoxicorticosterona y la 18-hidroxycorticosterona. Estos otros esteroides pueden formarse en la capa

glomerulosa o en la reticularis fasciculata de la corteza adrenal. Salvo la 11-deoxicorticosterona, los otros esteroides poseen poca actividad mineralocorticoide que es improbable que contribuyan al control de la homeostasis del sodio y el potasio.

Después de la secreción, la aldosterona como otras hormonas esteroides, se une a las proteínas circulantes.

La velocidad de secreción diaria promedio de aldosterona varía de 50 a 250 microgramos en los sujetos normales con captación de sodio normal, con una concentración plasmática entre 5 y 15 ng/dl. Por su unión débil a las proteínas plasmáticas, más de 75% de la aldosterona circulante se inactiva durante un pasaje único por el hígado, porcentaje que puede reducirse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Cerca de la mitad de la aldosterona secretada se inactiva por reducción del anillo A al tetrahydroderivado en el hígado. El 10% de la aldosterona aparece en la orina como conjugado glucorónico, del que se libera cuando el PH baja a uno.

Este "conjugado ácido-lábil" parece formarse en el hígado y el riñón. Su contenido en la orina se usa, en general, como índice de la secreción de aldosterona. Con una ingesta de sal promedio, la excreción urinaria de 24 hrs. de este conjugado oscila entre 2 y 20 microgramos.

FISIOLOGIA DE LA RENINA - ANGIOTENSINA.

La renina es una enzima proteolítica producida y almacenada en los gránulos de las células yuxtaglomerulares que rodean a las arteriolas aferentes del glomérulo cortical. El aparato yuxtaglomerular está formado por las células yuxtaglomerulares y la mácula densa. Luego de la liberación, la renina cliva un decapeptido, la angiotensina I, de su sustrato circulante, el alfa-2 globulina angiotensinógeno. La angiotensina I se transforma, por acción de las enzimas convertidoras ubicadas en el pulmón y en otras zonas, en un octapeptido, la angiotensina II.

La angiotensina II es el compuesto presor más potente elaborado en el organismo, y opera por efecto directo sobre la arteriola del músculo liso. Además, la angiotensina II es un estímulo directo potente de la producción de aldosterona. Se piensa que la angiotensina adrenal activa es el nonapeptido angiotensina III, hipótesis que es controvertida.

Las angiotensinasas destruyen rápidamente la angiotensina II, que tiene una vida media de aproximadamente 1 min.

La liberación de renina está controlada por cuatro factores esenciales. Estos son independientes y la cantidad de renina obtenida es la resultante de los cuatro. Las células yuxtaglomerulares, que son células mioepiteliales especializadas, actúan como transductores presores en miniatura, que perciben la presión de perfusión renal y los cambios correspondientes en la presión de perfusión arterial aferente. Los cambios en la presión se aprecian como distorsiones en la luz de la pared arterial. Así, en condiciones de reducción del volumen sanguíneo circulante, se observará reducción de la presión de perfusión renal y, por lo tanto, en la presión arteriolar aferente. Esto será percibido por las células yuxtaglomerulares, que liberarán cantidades crecientes de renina para restaurar el volumen sanguíneo por efecto de la angiotensina II sobre la aldosterona.

Así el sistema renina-angiotensina-aldosterona participa en el control del volumen, con la modificación apropiada del transporte tubular renal de sodio.

Un segundo mecanismo de control para la liberación de la renina se centra en las células de la mácula densa. Se sugiere que estas células pueden funcionar como quimiorreceptores, monitoreando la carga de sodio presente en

los túbulos distales, y que dicha información llega en forma directa a las células yuxtaglomerulares donde se llevan a cabo modificaciones en la liberación de renina. El sistema nervioso simpático es el factor predominante en la liberación de renina en respuesta a la posición erecta.

El mecanismo por el cual la actividad simpática altera la liberación de renina es un efecto directo sobre las células yuxtaglomerulares, o una acción indirecta sobre las células yuxtaglomerulares, o de la mácula densa, por medio de la acción vasoconstrictora de las arteriolas aferentes.
(15,16,17,19,21)

FISIOLOGIA DE LA ALDOSTERONA

En circunstancias normales la aldosterona posee dos actividades mineralocorticoides importantes:

1).-Es el principal regulador del balance del líquido extracelular.

2).-Es un determinante fundamental en el metabolismo del potasio.

Regula el volumen a través de un efecto directo sobre el transporte de sodio en el túbulo distal renal. La aldosterona exalta la reabsorción activa del ión sodio, que reduce el potencial de membrana, produciendo así un entorno favorable para el flujo de iones positivos fuera de la célula y hacia la luz. Puesto que el ión intracelular más importante de carga positiva única es el potasio, se pierde en la orina a cambio de la reabsorción activa de sodio. El ión hidrógeno también está presente en concentraciones altas en las células epiteliales tubulares. Pero como su nivel es mayor en la luz que en la célula, debe secretarse en forma activa para reducir la positividad intraluminal.

La aldosterona y otros mineralocorticoides actúan también sobre el epitelio de los conductos salivares las glándulas sudoríparas y las células epiteliales del tracto gastrointestinal, para promover la reabsorción del sodio a cambio del potasio. El mecanismo subcelular de acción de la

aldosterona es igual al de otros esteroides y comprende la presencia de una aldosterona unida a proteina citoplásmica y el transporte al núcleo, con alteración en la síntesis protéica como paso intermedio crítico en su acción.

Existen tres mecanismos bien definidos para la liberación de aldosterona: El sistema renina-angiotensina, el potasio y la ACTH.

Los iones potasio pueden modular en forma directa la secreción de aldosterona independientemente del sistema renina angiotensina, con ligeros aumentos en la secreción de aldosterona estimulada por el potasio. La ACTH es otro estímulo potente de la secreción de aldosterona; de todos modos su efecto es transitorio. (12,13,19,21)

CAMBIOS HEMODINAMICOS EN EL EMBARAZO

La embarazada normal presenta reducción en las tensiones arteriales media, sistólica y diastólica durante la primera mitad de la gestación.

En la segunda mitad, la presión aumenta en forma gradual hasta que el valor medio en casi todos los casos es mayor al final de la gestación que en el estado de no embarazo. La disminución de la tensión se acompaña de aumento de volúmen plasmático y el volúmen minuto, y reducción de la resistencia periférica. El incremento del

volúmen plasmático es secundario a la activación de los mecanismos homeostáticos normales, en respuesta al descenso de la presión arterial. Se producen entonces modificaciones en la función renal y en los factores hormonales que promueven la retención de sodio el resultado final es una mayor retención de sodio y de líquido, y expansión de volúmen. El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular aumentan un 50% en el embarazo, con retorno a los niveles previos al término de la gestación. Este incremento de la filtración glomerular, junto con el descenso de la resistencia vascular renal y el efecto natriurético de los niveles altos de progesterona, aumentaría la pérdida renal de sodio. De todos modos el ascenso de los estrógenos y la aldosterona en el plasma promueve la retención de sodio; el efecto neto es el incremento observado en el volúmen del plasma. Como resultado de estos factores, casi todas las mujeres presentan edema periférico durante el transcurso de su embarazo. (11,12,21,22)

En 1957, Venning y cols. documentaron un aumento en la velocidad de excreción de la aldosterona durante el embarazo. De hecho, estudios recientes sugieren que ya a las dos semanas de embarazo la concentración plasmática de aldosterona disminuye mucho. En la semana 24 llega a una mesetas, con un nivel de tres a cinco veces mayor que en el estado de no embarazo, alcanza un pico en la semana 36, con un valor de 8-10 veces mayor que en las mujeres no embarazadas. Aunque los niveles de aldosterona plasmática

están muy aumentados durante el embarazo, la regulación de su secreción parece normal. Una característica fundamental e interesante de los niveles altos de mineralcorticoides en el embarazo es que la pérdida esperada de potasio no ocurre. Esta paradoja aparente puede, tal vez, explicarse mejor por los valores elevados de progesterona durante el embarazo.

La progesterona, actuando como un antagonista de la aldosterona sobre el túbulo renal, inhibe la tendencia a la retención de sodio y la pérdida de potasio.

En las dos últimas décadas se estableció que la actividad de la renina aumenta durante la gestación normal, la concentración de renina observada al principio del embarazo puede ser, en gran parte, una forma inactiva (ptorrenina); no se sabe si deriva del riñón o del útero. Sin tener en cuenta el origen los niveles de angiotensina II aumentan a casi el doble a las 2-3 semanas del embarazo, estos valores llegan a un pico de 3-4 veces más alto que en el estado de no embarazo, cerca de las 30 semanas de gestación. (12,13,15,19,21)

HORMONAS VASOACTIVAS Y CAPACIDAD DE RESPUESTA VASCULAR EN LA PREECLAMPSIA

Weir y cols. informaron acerca de concentraciones plasmáticas de renina mucho menores y niveles de substrato

de renina y angiotensina II disminuidos en mujeres preeclásmicas en comparación con un grupo control de embarazadas normales entre las 20 y las 28 semanas de gestación.

Gordon y cols. midieron los niveles de APR y angiotensina II en mujeres normales hipertensas en la mitad del embarazo y a las 36 semanas, y no encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Symonds y cols. encontraron valores mucho más altos de angiotensina II en las mujeres preeclásmicas, al término como después del parto.

Hayashi y cols. determinaron los valores de angiotensina II en decúbito lateral dorsal, con intervalos mensuales. Las mujeres destinadas a presentar hipertensión durante embarazos revelaron niveles más altos de angiotensina II en ambas posiciones, mucho mayores que en el grupo normotenso en decúbito dorsal. Las cifras altas de angiotensina II aparecen de las 20 a 28 semanas de gestación. Se postula que la renina liberada del ótero puede ser el origen de parte de la angiotensina medida. Estos resultados sugieren que los niveles circulantes elevados de angiotensina II estarían en la patogenia de la hipertensión preecláptica.

Aún estas elevaciones leves de la angiotensina II pueden provocar un aumento significativo de la presión sanguínea,

puesto que se demuestra que las pacientes preeclámpticas son muy sensibles al efecto presor de la angiotensina II.

Gant y cols. encontraron que, a las 10 semanas del embarazo normal, las mujeres desarrollaron resistencia al efecto presor de la angiotensina II, pero las que luego desarrollarían preeclampsia perdieron parte de su resistencia entre las 23 y 32 semanas. La mayor sensibilidad a la angiotensina II precedía a la aparición de hipertensión, ellos sugieren, medir la respuesta presora a la angiotensina II entre las 28-32 semanas, el cual podría ser un instrumento útil para predecir que paciente desarrollará hipertensión. Fundamento en el cual se basa el Roll over test el cual consiste en lo siguiente:

Entre las 28 y 32 semanas de gestación, se mide la presión sanguínea de la paciente en decúbito lateral izquierdo. Se coloca en decúbito dorsal 5 y se registra nuevamente la TA. Se considera positivo el aumento de 20mmhg en la presión diastólica en decúbito dorsal. No se sabe por qué la presión aumenta, pero Hayashi y cols. informan que en el embarazo normal los niveles plasmáticos de angiotensina II descienden cuando las mujeres pasan del decúbito lat. a la posición supina y que esta disminución no se presenta en las que luego desarrollan preeclampsia. Esto sugiere que la causa podría ser una falla en la supresión de la angiotensina II que eleva la tensión arterial: (13,19,21)

**FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION
INDUCIDA POR EL EMBARAZO**

Clasificación de las alteraciones hipertensivas del embarazo:

1. Hipertensión inducida por el embarazo.
 - a) Preeclampsia: leve, severa.
 - b) Eclampsia.
2. Hipertensión crónica, que precede al embarazo (cualquier etiología).
3. Hipertensión crónica, con hipertensión inducida por el embarazo sobreañadida.
 - a) Preeclampsia sobreañadida.
 - b) Eclampsia sobreañadida.

La hipertensión inducida por el embarazo se define como la existencia de una presión sanguínea de 140/90mmhg durante la segunda mitad del embarazo en una mujer previamente normotensa. Una elevación de la presión sistólica de unos 30 mmhg y/o de la presión diastólica de 15mmhg. El diagnóstico se realiza cuando dicha presión sanguínea se encuentra al menos en dos ocasiones separadas entre si en un lapso de 6hrs.

Berkowitz, lo define como una elevación de las presiones sistólica y diastólica por arriba de 29 y 14 mmhg

respectivamente, o valores por arriba de 139/89 mmhg, o una presión arterial media en el segundo trimestre de 90mmhg o más, o una presión arterial media durante el tercer trimestre de 105mmhg o más.

López-Llera, dice que la toxemia del embarazo se caracteriza por la presencia de edema, hipertensión y proteinuria en una mujer con más de 24 semanas de amenorrea o en los primeros días post-parto. Los casos se acompañan de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas que pueden presentarse antes del trabajo de parto, durante el parto y en las primeras 24 hrs. del puerpério. Ocasionalmente, la toxemia grave puede presentarse como un estado comatoso súbito sin el antecedente de crisis convulsivas, y cuando así sucede, generalmente se debe a un cuadro severo de hipertensión que produjo un accidente vascular cerebral o hematóma subcapsular con ruptura de hígado, hemorragia interna y choque hipovolémico. En resumen, cinco son los signos clínicos característicos: edema, hipertensión, proteinuria, crisis convulsivas y estado de coma. de los cuales se requiere la presencia de 2-3 para justificar el diagnóstico.

Worley, la define como la existencia de una presión sanguínea de 140/90mmhg durante la segunda mitad del embarazo en una mujer previamente normotensa. Una elevación de la presión sistólica de unos 30 mmhg y/o de la presión diastólica de 15 mmhg.

TONO VASOCONSTRICTOR ELEVADO

Existe una gran cantidad de evidencias que confirman el punto de vista de que la mujer con hipertensión inducida por el embarazo presenta un tono vasoconstrictor marcadamente superior del que existe en la mujer embarazada normal. La evidencia apareció por primera vez en determinados estudios de la respuesta presora a la acción de agentes vasoactivos administrados a mujeres embarazadas. Unos 40 años atrás, Dieckman y Michel mostraron que la reactividad vascular a los efectos presores de un agente vasoactivo, vasopresina pura en este caso, eran superiores en la embarazada preecláptica que en la normotensa. No se conoció hasta 25 años después, sin embargo, que la mujer embarazada normal era bastante menos sensible que la mujer no embarazada a los agentes vasoactivos; esto es, son relativamente refractarias a los efectos presores de determinados agentes como la angiotensina II.

Con estas otras observaciones Gant y cols. dirigieron un análisis prospectivo de la sensibilidad vascular a la angiotensina II en 192 pacientes primigestas de las cuales una determinada fracción se esperaba, por experiencias anteriores en dicha población clínica en su adolescencia, que podría desarrollarse una hipertensión inducida por el embarazo.

Los resultados del estudio, se definió una respuesta vascular como una elevación de la presión sanguínea diastólica de 20mmhg o más tras la administración de una cantidad de angiotensina por kilogramo de peso corporal por minuto de infusión. Esta cantidad de angiotensina II también es una dosis presora eficaz.

Se observó que la media de angiotensina presora eficaz para mujeres no embarazadas es de unos 7.5 nanogramos por kilo y minuto pero que tanto las embarazadas normales como las hipertensas eran relativamente refractarias a la administración de angiotensina II hacia las 18 semanas de embarazo. Las 120 mujeres que permanecieron normales durante el estudio, permanecieron refractarias durante todo el embarazo, pero las 72 mujeres en las que se desarrollo posteriormente una hipertensión inducida por el embarazo perdieron de forma implacable la refractariedad, esto es, se hicieron muy sensibles a la angiotensina II, conforme se desarrollaba el embarazo más allá de su punto medio. Es muy importante que en las mujeres en las que se desarrolló una hipertensión inducida por el embarazo eran clinicamente normales la mayor parte del tiempo en que estaban perdiendo refractariedad adquirida por el embarazo a la angiotensina II; la hipertensión era detectada de forma típica solo durante las últimas semanas del embarazo. Es esta observación, probablemente más que ninguna otra, la que

condujo al concepto de que la hipertensión inducida por el embarazo era una enfermedad crónica, aunque confinada por la definición del embarazo, pero es una enfermedad a la que tenemos que tratar con reserva incluso antes de la aparición de la hipertensión a través del uso de screening que sea sensible y práctico.

Mientras que existen pocos argumentos sobre el hecho de que la mujer con hipertensión inducida por el embarazo muestra mayor sensibilidad a la administración de agentes vasoactivos que la mujer embarazada normal, existe una gran falta de certeza sobre el mecanismo exacto de la hipertensión (3,10,16).

CONSECUENCIAS FETALES DE LA SENSIBILIDAD MATERNA A LA ANGIOTENSINA.

Si se consideran las consecuencias primarias del vasoespasmo en la hipertensión inducida por el embarazo que son; la hipertensión y la perfusión regional alterada, es ésta última de las dos la que puede suponer una amenaza directa para el feto. La perfusión intervellosa está disminuida. Cualquier investigación sobre este tema ha conducido a dicha conclusión. desde la más antigua basada en la tasa de desaparición del sodio isotópico del espacio intervellosa a las técnicas más modernas.

La perfusión intervellosa está reducida en un 35-50% de lo normal. De lo que se refleja de los estudios sobre el aclaramiento y la infusión de angiotensina II, estamos capacitados para mejorar nuestro concepto sobre las interrelaciones del vasoespasmo, de la perfusión regional disminuida y la hipertensión. Algunos proponen que el hecho inicial es la isquemia uterina, que provoca de algún modo el síndrome. Otros defienden la idea de que la perfusión uterina es una consecuencia, no la causa de la hipertensión. Los estudios sobre la infusión de angiotensina II y de PC DS-E2 (mide el aclaramiento placentario materno de la dehidroepiandrosterona para la síntesis de estradiol) concuerdan con este último punto de vista. Hay que hacer incapie en que el PC DS-E2 que precede a la hipertensión ocupa una situación intermedia en el tiempo entre la pérdida progresiva de refractariedad vascular a la angiotensina II y la hipertensión que surge al final. Estas observaciones concuerdan con el concepto de que el curso preclínico de la hipertensión inducida por el embarazo comienza por una pérdida progresiva de refractariedad vascular a los agentes vasoactivos. Conforme la paciente adquiere más y más sensibilidad vascular, aparece el vasoespasmo, el volumen intravascular disminuye, y el líquido intravascular se desvia hacia los espacios extravasculares. Conforme progresa el vasoespasmo, se compromete la perfusión

regional. Entre los órganos afectados se encuentra el útero y la placenta. Al final el vasoespasmo se hace tan intenso que los mecanismos son incapaces de mantener una presión sanguínea normal, o alternativamente, permiten al final una elevación de la presión sanguínea de la mujer embarazada hipertensa por debajo de una presión de 140/90 mm Hg; pero como este hecho está relacionado más bien con la terapia que con la fisiopatología deberá de tomarse en cuenta durante el manejo de la paciente embarazada hipertensa.

Aunque la sensibilización vascular a la angiotensina II parece jugar un papel fundamental en la fisiopatología de la hipertensión inducida por el embarazo, los datos dejan sin establecer el hecho de cuál es el papel de la angiotensina II. La administración de la enzima de conversión inhibidor SQ 20881, que inhibe la génesis de angiotensina II, no hace desaparecer la hipertensión, al menos cuando se administra después del parto. De hecho la administración de un inhibidor de la enzima de conversión puede tener consecuencias catastróficas para el feto.

La vasoactividad del suero procedente de mujeres preclámpticas nos hace recordar los conceptos más antiguos sobre la alteración, es decir la toxemia, por lo cual una "toxina" circulante es de algún modo responsable del síndrome. El término "toxemia" ha caído en desuso en muchos

centros porque nadie ha sido capaz de identificar una toxina; pero el concepto, sino al término puede resurgir. Si el suero de una mujer con hipertensión inducida por el embarazo, muestra un efecto presor cuando se administra a sujetos normales, es necesario llegar a la conclusión de que existe algo en el suero responsable de dicho efecto. Es improbable que un gusano sea el responsable; muchos investigadores han intentado en vano identificar en sus propios pacientes el helminto que fué propuesto hace unos dos años como la posible causa de la hipertensión inducida por el embarazo. Otro agente importante a considerar es la de Deoxicorticosterona (DOC). La concentración de DOC en embarazadas normales a término es más de 1,200 veces superior a la que existe en la mujer no embarazada. Durante el embarazo, gran parte de la DOC surge de la 21-hidroxilación de la progesterona extra adrenal; por ello, su génesis es muy independiente de la función adrenal o de la distribución electrolítica. Sin embargo las concentraciones medias de DOC en la mujer con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo no difiere significativamente de las que se encuentran en la mujer embarazada normal. Claramente, no se ha identificado todavía una toxina.

Hay por supuesto, evidencia feaciente de que la

hipertensión en general está relacionada con la acumulación progresiva intracelular de calcio; lo que sensibiliza al músculo liso vascular a los estímulos constrictores.
(2,3,4,6,10)

PROSTAGLANDINAS:

Si la génesis de las prostaglandinas es crítica para la adquisición de la refractariedad a la angiotensina 2 durante el embarazo, es concebible que la hipertensión inducida por el embarazo sea consecuencia de una deficiencia prostaglandínica. La deficiencia de un precursor de las prostaglandinas; la reducción de la actividad de la sintetasa de las prostaglandinas y la existencia de un defecto de la acción de las prostaglandinas podrían ser teóricamente mecanismos que explicasen un síndrome de deficiencia prostaglandínica. Diversos grupos de investigadores han ponderado si la deficiencia dietética de ácidos grasos esenciales podría ser un factor clave en la génesis de una hipertensión inducida por el embarazo. La producción de prostaglandina E2, pero la falta de F2alfa, está reducida en las mujeres preeclámpticas, y la administración del agente de la embarazada eleva su respuesta a la angiotensina 2 administrada. También existe evidencia de que la formación de PGE2 en la circulación uteroplacentaria puede ser un medio fundamental por el cual la perfusión uterina está

aumentada durante el embarazo, y que la génesis de dicha prostaglandina en éste y otros tejidos se produce en respuesta, entre otras cosas, a la estimulación de la angiotensina 2. La génesis de prostaglandinas bajo estas circunstancias probablemente sirva para proteger los lechos vasculares seleccionados de la vasoconstricción no deseable. Es, por supuesto, posible que la reducción en la perfusión intervellosa característica de la hipertensión inducida por el embarazo sea resultado de la incapacidad uteroplacentaria para formar la suficiente cantidad de PGE₂ en una situación de incremento de la acción de la angiotensina 2. La importancia de la acción de la prostaglandinas en la patogenia de la hipertensión inducida por el embarazo garantiza claramente el intenso interés de ésta área de investigación.

El sistema de la ciclooxigenasa rápidamente convierte el ácido araquidónico libre en una clase de componentes efímeros conocidos como endoperóxidos, los cuales pueden ser metabolizados por 2 vías: pueden ser convertidos en las prostaglandinas habituales de las series E, F, A, etc., o pueden convertirse en tromboxano o en una prostaciclina. El tromboxano A₂ es el agente vasoconstrictor más potente conocido, incluso que la angiotensina 2.

La prostaciclina, por otro lado, es un potente vasodilatador, más potente que la PGE2. Por ello, los agentes tienen efectos opuestos sobre el músculo liso vascular y, también sobre la agregación y la adherencia plaquetaria. Estos potentes agentes tienen vidas medias cortas (el tromboxano A2 - 30"; la prostaciclina, 2 - 3'). Sus acciones como las de la mayoría de las prostaglandinas, se ejercen a nivel de sus lugares de formación; por ello, no deben ser consideradas como hormonas circulantes. Como es virtualmente imposible medir las concentraciones circulantes de estas sustancias, se han desarrollado análisis para medir la capacidad de los tejidos específicos para generar dichas sustancias (Endotelio vascular y plaquetas respectivamente). Como consecuencia de las naturalezas opuestas de sus acciones, es útil concebir las consecuencias de la acción de estas sustancias como balance de sus tasas respectivas de síntesis.

Durante el embarazo normal, la síntesis de tromboxano y de prostaciclina se eleva en forma importante en muchos casos controlando una la acción de la otra.

Muchos investigadores, sin embargo, han encontrado evidencias de una síntesis reducida de prostaciclina en mujeres con hipertensión inducida por el

embarazo. La disminución puede ser incluso peor en el feto que en la madre. Remuzzi y Col. encontraron que el descenso de la síntesis de prostaciclina era considerablemente superior en los vasos del cordón umbilical que en la circulación materna, lo que eleva la posibilidad de que el flujo sanguíneo placentario fetal estuviese disminuido incluso más que el flujo placentario materno durante la hipertensión inducida por el embarazo. Dadak y Col. también encontraron una síntesis de prostaciclina marcadamente reducida en la arteria umbilical en la mujer preecláptica. Además mostraron que el tabaco y la diabetes ejercían efectos adversos similares sobre la síntesis de prostaciclina. También encontraron que en embarazos afectados el endotelio vascular umbilical estaba interrumpido a menudo, especialmente en mujeres que fumaban. Es por ello, posible que un defecto fundamental en la síntesis prostanoide que altera la síntesis de la prostaciclina sea de fundamental importancia en la fisiología de la hipertensión inducida por el embarazo. Si es así, deberíamos esperar que un estímulo selectivo a la síntesis de prostaciclina, o un estímulo individual selectivo de la síntesis de tromboxano, podría resolver el síndrome. Gran grupo de investigadores están estudiando esta atractiva posibilidad, pero el esfuerzo está impedido por la falta de disponibilidad de agentes que pueden modificar selectivamente bien la síntesis de tromboxano o la de prostaciclina. Podría ser, sin embargo,

que bajas dosis de aspirina pudieran conducir a un incremento en la tasa de prostaciclina con respecto al tromboxano formado. Masoti y Col. sugirieron que 3,5mg/kg, o la mitad de una aspirina, cada tres días podrían ser suficientes, mientras que Hanley y Col. defendían una cantidad de 40 a 50 mg. al día.

Es muy sorprendente comprobar que, por otro lado, la administración de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, entre ellas la aspirina, eliminan la refractariedad adquirida por el embarazo a los agentes vasoactivos, y que en dicha actuación reproducen uno de los fenómenos fundamentales en la fisiopatología de la hipertensión inducida por el embarazo; por otro lado, también parece ser que las dosis bajas de aspirinas pueden ser útiles. El punto clave de esta dicotomía es probablemente la dosis de aspirina implicada. Mientras que es poco atractivo recomendar a la mujer embarazada que tome drogas potencialmente nocivas profilácticamente, al menos un grupo de investigadores ha sugerido que la incidencia de preeclampsia es menor en las mujeres que consumen aspirina durante el embarazo que en las que no lo hacen.

TROMBOCITOPENIA EN LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA

AGUDA DEL EMBARAZO:

Muchos investigadores han propuesto que la CID es un factor fundamental en la fisiopatología de la hipertensión inducida del embarazo o una importante consecuencia de un estadio más avanzado. Sólo en un 2.4% de los casos se encontraba la concentración de fibrinógeno por debajo de 150mg/dl., y sólo en un 8% era inferior a 285mg/dl. Por comparación, los productos de degradación de la fibrina son detectables en grandes cantidades en todos los casos de Abruption Placentae y también presentan el monómero de la fibrina en la mitad de los casos de esta forma prototípica de la CID. El único factor de la coagulación alterado en forma significativa según Pritchard era el recuento plaquetario, que era inferior a 150,000 en el 25% de las pacientes sin que se encontrase alteración significativa de los otros factores. Este patrón es bastante más sugestivo de una microangiopatía que de una CID. La trombocitopenia microangiopática es la consecuencia de la interacción anormal entre las plaquetas y el endotelio vascular, interacción que una síntesis defectuosa de prostaciclina puede producir.

Bien como consecuencia de un endotelio vascular alterado o de una síntesis defectuosa de prostaciclina, o de ambos, el consumo plaquetario está siendo ampliamente reconocido como una característica muy frecuente de la hipertensión inducida por el embarazo grave, mucho más de lo que bastantes clínicos podrían sospechar. Es difícil proponer un diagrama sobre la incidencia de este fenómeno, pero es adecuado decir que se produce en una minoría sustancial de mujeres con preeclampsia grave. Cuando existe la trombocitopenia debe ser reconocida como un signo de mal pronóstico de la enfermedad hipertensiva del embarazo, independientemente del grado de hipertensión, debe ser tratado de acuerdo con esto. La trombocitopenia en la mujer preecláptica a menudo se acompaña de hemólisis y de función hepática alterada, lo que refleja el trauma que la angiopatía produce sobre los eritrocitos y el compromiso en la función de los órganos que produce la perfusión alterada. El compromiso en la función hepática se conoce desde hace tiempo, pero no fue reconocida ampliamente como acompañante de la hipertensión inducida por el embarazo. Chesley tabuló los valores de la TGO sérica en mujeres embarazadas

hipertensas y normales. La TGO estaba elevada en casi un 25% de las mujeres con preeclampsia leve, en un 50% de las que presentaban una enfermedad grave, y un 84% de las eclámpicas. El cuadro clínico está caracterizado típicamente por dolor epigástrico en el CSD y a menudo con náuseas y vómitos.

Se han visto recuentos plaquetarios de 15,000 y la concentración de bilirrubina sérica tan alta que alcanzaba valores de 15mg/dl. en casos graves. La microangiopatía de las mujeres con hipertensión inducida por el embarazo es sorprendentemente parecida a las mujeres no embarazadas con síndrome hemolítico urémico, púrpura trombocitopénica trombótica o producción de anticuagulantes lúpicos.

Cada una de estas alteraciones comparten una lesión común con la hipertensión inducida por el embarazo: Una síntesis defectuosa de prostaciclina. Las mujeres con púrpura trombocitopénica trombótica han sido reconocidas como poseedoras de un síndrome de hipertensión, alteración renal, y trombocitopenia idéntica a la enfermedad hipertensiva grave (2,3,4,6,10,14,16,24,26).

**INDICACIONES, INTERPRETACION DE LAS PRUEBAS
MAS COMUNMENTE UTILIZADAS**

La finalidad de lo que a continuación describiré tiene por objeto el de discutir las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la hipertensión inducida por el embarazo, así como recordar las indicaciones e interpretación de las pruebas más comunmente utilizadas, con la atención dirigida fundamentalmente al diagnóstico exacto. Creo firmemente que el diagnóstico precoz es esencial para un resultado óptimo.

ROLL OVER TEST;

Gant y colaboradores observaron que las pacientes que eran sensibles a la angiotensina y que posteriormente desarrollaron una hipertensión inducida por el embarazo también demostraron una hipertensión supina. La respuesta hipertensiva supina es la base del ROLL OVER TEST en esta prueba, realizada alrededor de las 28-32 semanas de gestación, se mide la presión sanguínea en decúbito lateral hasta que se hace estable. La paciente después cambia a una posición supina, y se mide la presión sanguínea inmediatamente y 5' después. Un roll over test positivo se caracteriza por una elevación de 20 mm Hg o más en la presión diastólica. En el estudio inicial, en un 94% de las pacientes con roll over test positivo, se desarrollo una hipertensión inducida por el embarazo y el 91% con roll over test negativo permanecieron libres de la enfermedad.

MEDICION DE LA PRESION SANGUINEA Y PRESION ARTERIAL MEDIA-2

Mientras que algunas otras pruebas han fracasado, otros análisis de la presión sanguínea pueden ser de valor en la predicción de una hipertensión inducida por el embarazo. La técnica es extremadamente importante en la medida de la presión arterial. El explorador debe presentar 3 números, representando las fases 1,4 y 5, respectivamente, de los sonidos de Korotkoff. La presión diastólica verdadera se encuentra en tres las fases 4 y 5, es decir, entre el amortiguamiento y la desaparición del sonido. La mayor parte de los exploradores presentan sólo 2 números, utilizando solo la fase 4 o la fase 5 como presión sanguínea diastólica. Parece ser que los hallazgos serán más fidedignos, con el registro de la fase 5, la desaparición del sonido, si se registran sólo 2 números. El registro de 3 números eliminará cualquier confusión entre los exploradores. Sobre un brazo largo, debe utilizarse un manguito de presión largo. un manguito de presión demasiado pequeño causará elevaciones falsas de presión sanguínea. Preferimos medir la presión arterial en las pacientes obstétricas en DLI con el manguito aplicado al brazo derecho o superior. Debe permitirse a la paciente descansar varios minutos en esta posición antes de realizar la medida. Midiendo la presión arterial de una forma estandar, como se ha descrito antes, Gallery y

colaboradores eran capaces de demostrar que las pacientes en las que se desarrolló una hipertensión inducida por el embarazo tenían presiones sanguíneas más altas que las mujeres normales incluso precozmente en el embarazo, aunque sus presiones sanguíneas no se encontrasen muy elevadas según los criterios estándar. Más aún la mujer en la que se desarrollaba una hipertensión inducida por el embarazo no mostraba en el segundo trimestre un descenso en la presión arterial del mismo nivel que se presentaba en las mujeres normales. De forma similar, Chesley y Annitto reconocieron que las mujeres con hipertensión crónica que no mostraban hipertensión arterial en el segundo trimestre tenían más probabilidades de desarrollar una hipertensión inducida por el embarazo sobreagregada más tarde.

La hipertensión es fácilmente diagnosticable si hay una elevación sustancial de la presión arterial superior a los límites del rango normal y, en el embarazo, con el descenso normal de la presión arterial en el segundo trimestre, una presión arterial diastólica superior a 80mmhg puede ser definida como elevada. La hipertensión sistólica ha implicado tradicionalmente una menor morbilidad que la hipertensión diastólica pero la elevación de la presión sistólica puede correlacionarse, como lo puede hacer la diastólica, con un incremento de la mortalidad fetal.

Probablemente sea más importante la presión media que es una medida calculada obtenida sumando a la presión un tercio de la presión del pulso ($PAM = \text{diastólica} + 1/3 \text{ sistólica} - \text{diastólica}$). Page y Christianson analizaron prospectivamente la presión arterial en una población mixta de casi 15,000 mujeres. Encontraron que el riesgo de desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo y de otras complicaciones perinatales se incrementan en proporción con la presión arterial del segundo trimestre. Utilizando una media de las PAM obtenidas durante el segundo trimestre completo (PAM 2) encontraron un incremento en el riesgo de la enfermedad hipertensiva del embarazo por cada elevación de 5 mmhg de la PAM. La correlación se hizo más aparente en pacientes con una PAM 2 media superior de 90mmhg. Obsérvese que las presiones de 130/70, 110/80 y 134/68 mmhg proporcionan todas una PAM de 90mmhg; éstos datos no anaden la respuesta individual de cualquier paciente, pero representan la respuesta media de la población en estudio, y por ello no pueden extraerse conclusiones con respecto al valor predictivo de la PM 2. Oney evaluó la utilidad de la PAM 2 como predictor en una

población de 200 mujeres embarazadas nulíparas sanas. De las 85 mujeres con PAM 2 superior a 90 mmhg. sólo en 27 (32%) se desarrolló una hipertensión inducida por el embarazo. La alta frecuencia de PAM 2 superior a 90 mmhg. en sus pacientes (42%) contra la que describieron los anteriores (13%), indicó a los autores que la especificidad de la PAM 2 puede ser incrementada mediante la aplicación de una técnica más estandarizada para la medida de la presión arterial que la que fué utilizada en su estudio. También, la evaluación de la PAM 2 en una población de riesgo, donde la prevalencia de hipertensión posterior probablemente fuera superior, mejoraría el valor predictivo de una PAM 2 elevada. EL valor predictivo de la PAM 2 es de 98% en las pacientes con PAM 2 inferior a 90 mmhg., que no desarrollaban enfermedad hipertensiva aguda del embarazo (4,5,9,18).

PRUEBAS DE FUNCION RENAL:

El vasoespasmo difuso que caracteriza a la Preeclampsia Eclampsia tiene efectos fundamentales sobre un número importante de parámetros de la función renal. El flujo plasmático renal (FPR) está reducido en un 20% y la tasa de filtración glomerular (TFG) está reducida al menos en un 25% en casos moderados y frecuentemente casi hasta un 50%. Se ha publicado la existencia de un descenso de 192% por Hayashi en una paciente preecláptica. Como la filtración glomerular se afecta más que el FPR, un descenso en la fracción de filtración se produce durante la

preeclampsia. Con esto en mente, el médico mide depuración urinaria de creatinina en 24 hrs. ya que esta prueba es fácilmente realizable y proporciona una representación más exacta de la tasa de FG. Debe recordarse que la TFG junto con el FPR se elevan en la embarazada normal por razones que todavía son poco conocidas. Como resultado, los valores normales de nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina descienden a 13 mg/dl. o menos y a .8 mg/dl. o menos, respectivamente, con valores medios de 8 y 0.46 mg/dl.

De acuerdo con esto las pacientes con preeclampsia pueden experimentar un descenso significativo de la FG medido por depuración de creatinina y presentan valores que se encuentran a los mismos niveles o superiores a los de la mujer no embarazada normal. Las cifras normales de depuración de creatinina en el embarazo son de 120 a 150 ml/minuto, en comparación con los 100 ml/' en la mujer no embarazada. Las pruebas de funcionamiento renal como la recolección de orina de 24 hrs. contiene muchas fuentes de error, algunas de las cuales se encuentran bajo el control del médico. Entre estas se encuentran el estado de hidratación de la paciente, la ingesta de sodio, y la posición física durante la recolección, junto con la recolección completa. Una recolección de 24 hrs. es completa si la creatinina total supone unos 14 a 22 mgs. por kg. de peso corporal.

Los cambios inducidos por la posición física han afectado la interpretación de las pruebas de función renal tanto en los embarazos normales como en los anormales. Ahora está claro que la recolección realizada con la paciente en una posición de decúbito lateral proporciona el mejor reflejo de la función renal. La valoración de esta función realizada con la paciente sentada también se ha publicado y parece ser adecuada, aunque es impracticable. La restricción de sodio se sabe que disminuye la FG y el FPR; mientras que incluso el exceso moderado de sodio tiene el efecto opuesto. La hidratación escasa conduce a un descenso en la tasa de flujo urinario que aumenta el efecto de los cambios fisiológicos en el músculo liso del tracto urinario, donde la estasis se produce con frecuencia durante el embarazo. Pueden aparecer mayores y no predecibles inexactitudes en el resultado de la prueba. De acuerdo con esto el médico debe controlar estos factores como fuera posible en la paciente en la que se está recolectando la orina de 24hrs.

La medida de la excreción renal es fundamental en la evaluación de la embarazada hipertensa. La mayor parte de los expertos piensan que el diagnóstico de la preeclampsia es difícil si la proteinuria no existe, aunque la

endoteliosis glomerular ha sido observada en pacientes sin proteinuria. La pérdida de proteínas puede alcanzar cantidades masivas en la preeclampsia, por ejem., 12 a 15gr en 24hrs; más a menudo, sin embargo, es mucho menor, habitualmente entre 300mg y 1g c/24hrs.

La estimación semicuantitativa de la proteinuria puede realizarse en muestras randomizadas con 2+ que significan 0.5gr c/24hrs y 3+ ó 4+, que sugieren una pérdida de 5grs en 24hrs. El nivel de pérdida proteica puede variar a lo largo de un periodo de 24hrs; de tal forma que las muestras randomizadas no son óptimas.

La proteinuria intensa (superior a los 3.5grs x /24hrs) se asocia con los incrementos estadísticamente significativos de la mortalidad perinatal. La pérdida de proteínas se debe probablemente a la lesión glomerular y la endoteliosis, porque las anomalías histológicas se correlacionan en gravedad con las cantidades de pérdida proteica, y la proteinuria existía cuando la lesión distintiva era observada.

La biopsia renal procedente de parturientas hipertensas ofrece la mejor oportunidad para distinguir la preeclampsia pura de la hipertensión crónica y de las situaciones mixtas. La biopsia renal percutánea, sin embargo se utiliza con poca frecuencia en la mayor parte de los centros. Por suerte diversos grupos de investigadores han publicado los resultados de numerosas biopsias a lo largo de los años. Durante el embarazo el procedimiento se asociaba con una frecuencia inaceptablemente alta de hemorragias, que con frecuencia obligaban a la nefrectomía. La biopsia percutánea al menos unas 48hrs después del parto proporciona un reflejo adecuado de cualquier anomalía renal con un riesgo considerable mucho menor para la paciente. Las biopsias transperitoneales en el momento d la cesárea también han sido llevadas a cabo satisfactoriamente con menos riesgos que la biopsia percutánea puvia al parto.

La lesión "clásica" relacionada con la preeclampsia, la endoteliosis capilar glomerular, fué descrita por primera vez en 1959 con el término descriptivo sugerido por el Dr. Spargo. Muchos autores han reconocido a ésta como la lesión específica de la preeclampsia.

Los hallazgos de la biopsia se caracterizan por un engrosamiento de los glomerulos con una vacuolización y un engrosamiento de las células mesangiales y endoteliales lo que conduce a la oclución de los capilares glomerulares. Además, se ha publicado la existencia de dilatación, hiperplasia, degranulación, y el agotamiento de las células yuxtglomerulares.

La biopsia renal se encuentra limitada generalmente a las pacientes que no muestran la mejora espontánea que se observa habitualmente después del parto de un embarazo hipertensivo. Si, en su lugar, hay evidencia de un deterioro continuo de la función renal, que se puede observar por la presencia de proteinuria, el descenso de la depuración de creatinina, y/o hematuria durante meses o semanas en el periodo post parto, se realiza la biopsia.

Las indicaciones de la concentración de ácido úrico en la preeclampsia se han observado desde 1917. Stander y Cadden observaron un alto grado de correlación entre el nivel de ácido úrico y la gravedad de la preeclampsia.

Las elevaciones de ácido úrico reflejan la reducción de depuración de dicha sustancia por parte del riñón conforme la filtración glomerular está reducida. Sin embargo los cambios de la filtración glomerular solos no pueden explicar

las reducciones medidas en el aclaramiento de ácido úrico, lo que implica alteraciones en el manejo de los uratos a nivel del túbulo contorneado proximal. El hecho de que el ácido úrico puede ser tanto segregado como reabsorbido por el túbulo al igual que puede ser filtrado por el glomérulo complica el cuadro de gran manera. La secreción de renina, lo que conduce a la formación de angiotensinógeno II, es probablemente responsable de estos cambios en la función tubular, al igual que de los cambios de la filtración glomerular.

El punto exacto de los cambios de la disposición renal del ácido úrico en la preeclampsia, por ello, no puede ser determinado con certeza.

También existe un importante debate sobre la utilidad clínica de las medidas de ácido úrico, en las embarazadas hipertensas. Muchos autores publican que los niveles elevados de ácido úrico se correlacionan con la mortalidad perinatal aumentada y con el curso clínico malo, y otros piensan que esto es mucho menos útil (2,7,9,12,13).

PRUEBAS DE COAGULACION:

Han sido evaluados medios específicos como la medida de fibrinógeno, la trombina, el tiempo parcial de tromboplastina, la actividad hemolítica, y las plaquetas en el contexto de la preeclampsia-eclampsia. Los cambios significativos clínicamente en estos parámetros se producen en una minoría de casos de preeclampsia-eclampsia. Una posible excepción de esto puede ser la prolongación del tiempo de trombina en los casos de preeclampsia-eclampsia graves publicados por primera vez en 1954.

En 1976 Pritchard publicó posteriormente la existencia de trombina prolongados.

Los mecanismos de esto son inciertos pero incluyen la especulación de que las alteraciones en la función hepática conducen a la existencia de un fibrinógeno cualitativamente anómalo, de tal forma que se reduce la conversión del fibrinógeno en fibrina y con ello se prolonga el tiempo de trombina.

Según Gibson, la trombocitopenia es la alteración de la coagulación más frecuente en la preeclampsia-eclampsia apareciendo en un 18% de las pacientes preeclámicas y en 39% de eclámicas (la trombocitopenia se define como la existencia de unas cifras plaquetarias inferiores a 150,000 x cm³). La trombocitopenia grave, sin embargo, se produce

en un porcentaje de casos mucho menor. Los recuentos de menos de 100.000 plaquetas x cm³ se observaron en 16 de 95 pacientes eclámpicas, con menos de 50 mil (3%). Redman sugiere que el recuento plaquetario en la paciente preecláptica cae antes del comienzo de la elevación de la presión sanguínea y que la trombocitopenia es el primer signo de preeclampsia.

El mecanismo de la trombocitopenia en la preeclampsia y en la eclampsia sigue siendo desconocido. Como la trombocitopenia es más frecuente que los cambios de los factores de coagulación, improbable que la trombina o la "cascada de la coagulación" juegue un papel fundamental. Más probable es la posibilidad de que la lesión endotelial sirva como nido para agregación plaquetaria porque esto se ha observado en casos de vasoconstricción inducida experimentalmente. Además, los niveles plasmáticos de tromboglobulina, una proteína específica de las plaquetas liberadas durante la agregación plaquetaria, parece ser que están elevados en la preeclampsia, lo que sugiere que dicha agregación plaquetaria se está produciendo.

La hipótesis de que la liberación de catecolaminas plaquetarias juegue un papel en el vasoespasmo-vasodilatación, dando lugar a una lesión endotelial en la microcirculación, es muy atractiva, porque las catecolaminas plaquetarias

están elevadas en la preeclampsia, mientras que las catecolaminas plasmáticas pueden no estarlo.

A pesar de la infrecuencia de la evidencia clínica de las alteraciones de la coagulación, tres factores de la coagulación han atraído la atención en los últimos años. Son la tasa de factor VIII relacionado con el antígeno del factor VIII de la actividad procoagulante (VIII rAg/VIII c) y las medidas plasmáticas de tromboglobulina B y de antitrombina III, el inhibidor fisiológico fundamental de la coagulación sanguínea.

La tromboglobulina B es una proteína que se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas cuya presencia en el plasma se interpreta como activadora de dichas plaquetas, habitualmente mediante la agregación.

Varios grupos han publicado que los niveles de tromboglobulina B están incrementados en el plasma de las pacientes como preeclampsia, especialmente en los casos graves.

Vries y Col. llegaron a la conclusión de que los valores de tromboglobulina B estaban aumentados con más frecuencia que las anomalías que podían ser observadas en otras pruebas de coagulación. También publicaron que los

valores de tromboglobulina eran normales en muchos casos de preeclampsia, sin embargo esto condujo a éstos investigadores a especular que la tromboglobulina B era liberada en alguna pero no en todas las pacientes.

Las medidas de la antitrombina III han sido objeto de estudios más amplios que los de las tasas de VIII rAg/ VIIC y de la tromboglobulina B, y pueden ofrecer una mayor utilidad clínica en la evaluación y en el tratamiento de la preeclampsia. La antitrombina III actúa como el inhibidor fisiológico de la coagulación formando complejos con todos los factores activados de la coagulación excepto el factor VII A. Las deficiencias de antitrombina III, bien hereditarias o adquiridas, se asocian con un riesgo elevado de fenómenos tromboembólicos.

Las medidas de hierro sérico en las pacientes embarazadas con presiones sanguíneas normales y elevadas han conducido a resultados interesantes recientemente. Entman y Col. publicaron que los valores de hierro sérico mostraban "elevaciones sorprendentes" en pacientes preeclámpicas, en comparación con los datos de control. Las pacientes preeclámpicas presentaban unas concentraciones medias de hierro sérico de 135.3 mg/dl. en el parto, en comparación con los valores intraparto de 61.6 y 72.5 mg.dl.

respectivamente en las embarazadas normotensas e hipertensas crónicas. Publicaron que los resultados expresados en forma de hierro sérico y en forma de porcentaje de incremento del hierro sérico alcanzaban una sensibilidad del 83% y una especificidad del 87% en la identificación de la preeclámpsia.

Estos resultados superaban los obtenidos con las pruebas de funcionamiento renal, hematológicos y de coagulación. También se consiguieron altos valores predictivos tanto para los test positivos como para los negativos. Una concentración de hierro sérico superior a 100 mcg/dl. o una elevación del hierro sérico superior al 70% sobre la línea de base eran utilizados como límites para especificar los resultados anormales.

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO:

Aunque los cambios estadísticamente significativos de función hepática como las proteínas séricas totales, la bilirrubina, y las concentraciones de enzimas pueden ser observadas con frecuencia en la preeclámpsia-eclampsia, raras veces resuelven los problemas sobre el diagnóstico diferencial en los casos leves o forman la base del manejo clínico en

los casos graves de hipertensión en el embarazo. En su lugar, las pacientes son tratadas mediante la evaluación clínica, y las pruebas de función hepática se utilizan para la confirmación de las anomalías sospechadas clínicamente. (2,5,7,9,14,23).

SINDROME DE HELLP

Una complicación rara, pero seria de la hipertensión en el embarazo es el síndrome de HELLP:

H= hemólisis (anemia hemolítica microangiopática).

EL= enzimas hepáticas elevadas.

LP= cuenta plaquetaria baja.

El reconocimiento de los hallazgos clínicos y de laboratorio es importante, ya que se requiere una rápida resolución del embarazo para prevenir la muerte materna y neonatal. Ya que la hipertensión severa no siempre se presenta en estas pacientes y los síntomas no son aquellos típicos de preeclampsia.

El término SINDROME DE HELLP fue introducido por Weinstein en 1982, pero la entidad clínica fue primeramente descrita por Pritchard en 1954, reportando 3 casos en pacientes eclámpicas, con un solo caso sobreviviente. McKay publicó 4 casos todos eclámpicas, 2 de estas pacientes sufrieron ruptura hepática, con una sola muerte registrada. Killam reportó 5 casos en preeclámpicas, ninguna de las madres murió, pero la mortalidad perinatal fue del 60%. Recientemente, Weinstein reportó 29 pacientes con síndrome de HELLP, vistas durante 30 meses de las cuales 4 tenían eclampsia.

Los hallazgos de laboratorio no son típicos de la preeclampsia, además los síntomas son confusos, todas las 29 pacientes tuvieron náusea con o sin vómito, malestar e hipersensibilidad a la palpación en el cuadrante superior derecho, se encontró dolor epigástrico en 90% de las pacientes. Es obvio que ocurran cambios mayores en el hígado causantes del dolor abdominal y de la elevación de enzimas hepáticas. Weinstein también reportó que en el momento de la cesárea el hallazgo sorprendente fue la consistencia hepática extremadamente firme, frecuentemente con hemorragias subcapsulares (si la presión intrahéptica excede la capacidad de distensión de la cápsula de Glisson), se produce ruptura hepática.

Ya que la hipertensión severa no siempre está presente y los síntomas no son típicos de preeclampsia frecuentemente se hace un diagnóstico obstétrico. Se ha observado hemoconcentración y hemodilución en pacientes con S. de Hellp asumimos que estas observaciones aparentemente contradictorias son en realidad debidas a la toma de muestras en diferentes etapas del padecimiento. Es posible que inicialmente las pacientes presenten un volumen sanguíneo reducido y hemoconcentración y posteriormente desarrollaron anemia hemolítica microangiopática, consecuentemente eleva la presión oncótica, produciendo hemodilución y caída del hematócrito. Cuando se ha realizado el diagnóstico de S.

HELLP, el parto debe ser lo antes posible mediante inducción o cesárea. Se utiliza plasma fresco libremente si la paciente muestra una tendencia a hemorragia, probablemente se deba evitar el uso de plaquetas ya que se consumen las mismas, muy poco tiempo después de su administración, más aún puede desencadenar CID. Weinstein reporta trombocitopenia en neonatos con un 42% con leucopenia (25).

SISTEMA DE COAGULACION

El sistema de coagulación se ha comparado a un amplificador bioquímico, los estímulos desencadenantes activan factores que existen en cantidades mínimas de picogramos además una serie ordenada de proenzimas a enzimas; así se produce la conversión de miligramos o gramos de fibrinógeno a fibrina.

La actividad secuencial de los factores de la coagulación del plasma ha sido llamada cascada de la coagulación de la sangre.

La reacción de la cascada de la coagulación puede ser activada así:

- a).- La vía intrínseca de la coagulación.
- b).- La vía extrínseca de la coagulación.

Estas vías han sido descritas como mecanismos independientes, crecientes evidencias sostienen su interdependencia bioquímica en un estado subsecuente en activación por contacto. Esquemáticamente están separadas inicialmente, pero ambas con una fase común final. Durante la fase inicial ambas vías forman Xa^* (el sufijo "a" al lado del factor de la coagulación en número romano significa que este factor está activado), genera trombina, la cual cataliza la conversión de fibrinógeno a fibrina.

LA VIA INTRINSECA

Empieza por contacto o activación de superficie del factor XII. Este fenómeno ocurre cuando el plasma es expuesto con carga negativa tales como: Colágeno, endotoxinas, fosfolípidos de las plaquetas, vidrio, caolín y otras sustancias. La unión del factor XII, a cualquiera de estos materiales parece que hace la molécula más susceptible a la activación proteolítica de las Kallikreinas o del factor Fletcher, la cual cataliza la activación y la superficie de unión del factor XII y la pre-Kallikreina (molécula de alto peso molecular), el Kininogen (H. M. V. Kinino) a factor Fitzerald.

Esta serie de reacciones es conocida como la fase de contacto de la coagulación. Recientes evidencias sugieren la existencia de una vía dependiente de las plaquetas para la generación del factor XIa, en ausencia del factor XII. Esto puede explicar la naturaleza asintomática del factor XII, kallikreinas y deficiencias del HMV kininogen.

La fase de contacto proteica, participa en procesos fisiológicos tales como la activación de la vía intrínseca del sistema de la coagulación.

El factor XIa, cataliza la conversión del factor IX a factor IXa, el cual vuelve a participar en la actividad del factor X, a factor Xa. El factor IXa junto con otros factores

dependientes de la vitamina K, (II, VII, IX, X) son sintetizados en el hígado.

La formación de Xa, a través de la vía intrínseca envuelve la participación del factor VIII, factor IXa, fosfolípidos de las plaquetas y calcio. Estos 4 componentes tiene diferentes papeles en la compleja responsabilidad para activar el factor X.

El factor IXa es una enzima, el factor VIII es una proteína reguladora, fosfolípidos de las plaquetas proveen la superficie para la reacción. El calcio forma los puentes entre los factores de la coagulación.

La membrana fosfolípídica de las plaquetas, también es conocida como factor 3 (PT3) y están disponibles cuando, son activadas por trauma, agregación y exposición u otros estímulos. En ausencia del factor PT3 la activación del factor IXa es significativamente retardada.

El factor VII, parece ser sintetizado por células endoteliales, es una estructura compleja y las tres mayores propiedades de la coagulación están atribuidas a esta molécula.

1) Acortamiento del tiempo de coagulación. (Factor VIII coagulación).

2) Precipitación con anticuerpos de conejo. (Factor VIII antígeno).

Corrección del defecto de la agregación plaquetaria asociada

con la enfermedad de Von Willebrand (Factor VIII-VWF).

La porción de la molécula que participa en la activación del factor X, es el factor VIII coagulación.

El factor VIII coagulación es activado a factor VIIIa por acción primordial de la trombina, la cual participa en la reacción con el factor IXa y calcio.

El factor VIII-VWF, es importante en la adhesión plaquetaria a la pared del vaso. El factor Ka, en su forma completa, junto con el factor V, calcio y fosfolípidos son los responsables de la transformación de la protrombina a trombina. El factor Ka, funciona como la enzima, el factor V como el cofactor, el fosfolípido de las plaquetas provee la superficie de reacción y el calcio permite la ligadura de las diferentes proteínas participantes en la reacción. Esta complejidad de factores es frecuentemente referida como una protrombinasa, es la transformación del (Factor II) protrombina a trombina.

La trombina es una enzima proteolítica con las siguientes funciones :

- a) Transforma fibrinógeno a fibrina.
- b) Cataliza la conversión del factor XIII, a factor XIIIa.
- c) Promueve la agregación plaquetaria
- d) Activador del factor V y VII.

La transformación del fibrinógeno a fibrina es el evento central de la coagulación. La trombina cataliza la remoción de dos pares de péptidos (fibrinipéptido A y B) del fibrinógeno, la molécula resultante es conocida como un monómero de fibrina soluble.

Los monómeros de fibrina están sometidos de una polimerización espontánea a la forma del polímero de fibrina como S*, siguiendo con esto equivale que la concentración son producidos por enlaces no covalentes.

El factor XIIIa, introduce enlaces covalentes dentro de la fibrina polimerizada, la cual es transformada a fibrina I*.

El factor XIII, es activado por la trombina y el factor Xa.

VIA EXTRINSECA

La vía extrínseca de la coagulación de la sangre es activada cuando la sangre es expuesta a la tromboplastina tisular o factor tisular (F. T.). En la presencia del ión calcio el F.T. reacciona con el factor VIIa, para activar el factor X, el cual inicia entonces la común vía de coagulación, el factor VIIa, parece que actúa como una enzima y el F. T. como cofactor. La activación del factor VII, también puede ocurrir por la acción del factor XIIIa, Kallikreinas, IXa, y el complejo protrombina.

La lesión vascular activa la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación de la sangre y resulta en la generación de trombina, sin embargo depósitos de fibrina se quedan ligados en el sitio de la lesión.

Durante el embarazo hay una actividad de los componentes de la coagulación del sistema hemostático; evidencias de tales hechos es el aumento del fibrinógeno A y complejos de fibrinógeno de alto peso molecular, a medida que aumenta el embarazo.

Estos estados hipercoagulantes han sido relacionados a la participación del sistema hemostático en el modelo del lecho placentario, arterias espirales y la preparación materna, para el evento de la separación de la placenta .

La fibrina es depositada en el lecho placentario así como progresa el embarazo y puede ser encontrada en el piso de la placenta (capa de Nitabush) revistiendo el espacio intervelloso y en la superficie de la vellosidad. Mackay, ha propuesto que el embarazo normal es un estado de coagulación intravascular crónico localizado en el lecho de la placenta. Este estado puede resultar en un estado compensatorio en la síntesis de los factores de coagulación y una disminución en la cuenta plaquetaria.

La activación de los factores de la coagulación con excepción del XI y el XIII, están aumentados; la disminución de los niveles del factor XIII, es sin embargo, consistente con el aumento del depósito de fibrina al final del embarazo.

La actividad de los inhibidores de la coagulación ha sido objeto de reportes contradictorios, pero no se han visto alteraciones sustanciales con el embarazo.

SISTEMA FIBRINOLITICO.

Normalmente se mantiene el equilibrio gracias a un sistema enzimático fibrinolítico, cuyo elemento principal es la plasmina, enzima proteolítica, que como la trombina, proviene de un precursor inactivo; el plasminógeno.

El plasminógeno es una globulina Beta con un peso molecular variable entre: 143,000, y 81.000 el cual se convierte en plasmina por la ruptura de un enlace de arginil-valina, resultando en una molécula de plasmina. La fibrinólisis es un proceso por el cual la fibrina es una molécula reducida y fragmentada a fibrina soluble y productos de degradación (PDF).

La fase celular es conducida principalmente por los leucocitos polimorfonucleares, los cuales tienen las enzimas necesarias para la degradación de la fibrina. Esta fase puede ser responsable responsable de la fibrinógeno en áreas extravasculares o en lugares en o en lugares en donde los componentes de la fase soluble no están disponibles; la fase fluida; es conducida por la plasmina (enzima soluble del plasma), cuya principal función es digerir la plasmina, aunque recientemente se ha sugerido que la fase celular puede contar para la suma de actividad fibrinolítica, la mayor parte de la literatura sobre el tema se ha concentrado sobre la fase fluida.

Las enzimas fibrinolítico tienen 3 capas:

- 1) Plasminógeno, el cual es el precursor inactivo de la plasmina.
- 2) Activadores del plasminógeno, los cuales son responsables de la transformación de plasminógeno o plasmina.
- 3) Los inhibidores, los cuales pueden interferir con la activación del plasminógeno o neutralización de fibrina.

El plasminógeno el cual es sintetizado en el hígado, su concentración en el plasma cambia paralelamente a las concentraciones de fibrinógeno y es transformado a plasmina por acción de los activadores que son tres:

Activación extrínseca: Ocurre por la liberación del plasminógeno de tejidos de la pared del vaso.

Activación Intrínseca: Es la que ocurre dentro del vaso, puede ocurrir mediada por el factor XII, dependiente o independiente de las vías. La activación de la fase de contacto de la coagulación de la sangre genera factor XIIa, el cual promueve la transformación del pro-activador del plasminógeno a activador del plasminógeno.

Pre-kallicreinas y HMW Kininogen pueden estar involucrados en esta reacción.

La plasmina es una endopeptidasa, cuya función principal es dividir a la fibrina en sus productos de degradación; la plasmina es sin embargo no específica y puede atacar otras sustancias tales como: fibrinógeno (fibrinolisis) protrombina, factor V y Factor VIII, debido a que los productos de degradación de la fibrina y del fibrinógeno son similares ellos han sido frecuentemente denominados como productos de degradación de la fibrina y el fibrinógeno (PsDF), o productos de participación. El fibrinógeno degradado en fragmentos: A, B, C y X., los tres

primeros son de bajo peso molecular y el fragmento X es mucho más grande y dividido subsecuentemente en fragmento Y y D. Los PsDF, son removidos de la circulación endotelial y tienen vida media de 9hrs.

Esta detección de sangre periférica significa que la fibrinólisis ha ocurrido. Los PsDF, pueden inhibir normalmente la polimerización de los monómeros de fibrina y la agregación plaquetaria. Estos efectos pueden agravar los defectos de la coagulación, los cuales están presentes en la CID.

INHIBIDORES DE LA FIBRINOLISIS.

Inhibidores de los procesos fibrinolíticos pueden tomar lugar por 2 razones:

- 1).- Interferencia del activador del plasminógeno.
- 2).- Inactivación directa de la plasmina.

INHIBIDORES DE ACTIVADORES DEL PLASMINOGENO.

Inhibidores de la vía intrínseca incluye: C1 inactivador, heparina, complejos de antitrombina III, alfa2 Macroglobulinas, un inhibidor del factor XII, que induce fibrinólisis, inhibidores de la vía extrínseca han sido postulados pero no identificados, anticuerpos de antiestreptokinasa a la estreptokinasa endógena.

Inhibidores de la plasmina: La alfa2 antiplasmina es el principal inhibidor fisiológico de la plasmina en el plasma y reacciona rápidamente en una forma no reversible a plasmina. La alfa2 macroglobulina funciona para inactivar la plasmina después que la alfa2 antiplasmina ha sido saturada.

Alfa, antitripsina, C1 inactivado y antitrombina III pueden inactivar la plasmina pero son menos extensas que alfa2 antiplasmina y alfa2 macroglobulina.

En conclusión la activación del sistema fibrinolítico es mediado por la formación de plasmina. Esta enzima puede digerir la fibrina y el fibrinógeno, la digestión no seleccionada de ambos substratos puede conducir a la disolución del trombo.

Bajo circunstancias fisiológicas, la activación del sistema fibrinolítico resulta en disolución de fibrina sin fibrinólisis significativa.

El concepto tradicional es que la fibrinólisis es deprimida durante el embarazo, evidencias que sustentan este punto de vista incluye la detección durante la gestación de:

- 1.- niveles bajos de activador del plasminógeno
- 2.- disminución de la actividad fibrinolítica del plasma.

3.- disminución de la actividad fibrinolítica del plasma, en la oclusión venosa.

4.- la presencia de un inhibidor de la urokinasa que induce fibrinólisis.

5.- aumento de la concentración de inhibidores de la plasmina, tales como macroglobulinas, y antiplasminas y con ningún cambio en inhibidores de activación del plasminógeno.

Fletcher y Col., han propuesto que hay una respuesta apropiada fibrinolítica pero que los niveles de activadores del plasminógeno están deprimidos, porque son secuestrados en los sitios de depósitos de fibrina durante el embarazo. (11,20,23,27)

EXPLORACION NEUROLOGICA

Uno de los recursos auxiliares del diagnóstico clínico así como del estado neurológico en el cual se encuentra la paciente es precisamente una adecuada exploración neurológica.

Evidentemente la presencia de sintomatología vasculoespasmódica llámese: fosfenos, acófenos, cefalea, epigastralgia aprensión. es una guía útil para juzgar la severidad del compromiso neurológico. Por otra parte cobra mucha mayor importancia la exploración neurológica en los casos de pacientes eclámpicas a lo que nos referiremos con mayor detalle.

Las manifestaciones neurológicas en la eclampsia son convulsiones, coma y ocasionalmente sangrado cortical. Las convulsiones pueden ser focales, generalizadas y con la característica de movimientos focales adversos. La presencia de coma y convulsiones pueden ocurrir como resultado de un gran hematoma intracerebral. La patología cerebral causa el 30% de muerte por eclampsia. Actualmente se cuenta con modernos métodos de diagnóstico neurológico, en los que, se incluye EEG y tomografía computarizada que son raramente utilizados. El retardo neurológico es mucho más marcado en pacientes con eclampsia y el cual es ocasionado por grandes hemorragias y microinfartaciones que ocurren al borde de las zonas entre la arteria cerebral mayor, y en la distribución

terminal de las grandes arteriolas, supliendo el nucleo cerebral. La lesión clásica microscópica es un cuadro de hemorragia secundario a trombosis precapilar. Las convulsiones en la eclampsia pueden ser atribuidas a lesiones corticales. Múltiples lesiones en la corteza occipital pueden causar sangrado cortical. La hiperreflexia puede o no puede ser causa de lesión cerebral; o puede ser a causa de altos niveles de catecolaminas. El control de la hipertensión es fundamental para la prevención de manifestaciones neurológicas en la eclampsia (28) .

FONDO DE OJO

Los vasos del fondo óptico realmente son visibles con el oftalmoscopio, esto solo representa la oportunidad para que el clínico pueda ver con facilidad las pequeñas arterias y venas y así hacer marcadas observaciones concerniente a estas estructuras. Es importante recordar, sin embargo que los cambios observados en los vasos tienen un número limitado de vías para reaccionar a una variedad de estímulos, así un exudado puede ser provocado desde un trastorno hematológico a una diabetes mellitus, artritis, microembolización, metástasis maligna, trastornos renales primarios o una hipertensión arterial. También es importante recordar que las tortuosidades en los ángulos de las ramificaciones derecha aumentada con los reflejos de la luz, las irregularidades en el calibre, localizaciones estrechas, arterias en hilo de plata, privasculitis, espasmo, cruces arteriovenoso y otros términos describen cambios en la apariencia de las arterias.

CAMBIOS HIPERTENSIVOS EN EL FONDO DE OJO

1.- Vasoconstricción generalizada y local. Estos cambios en los vasos retinales son difícil de cuantificar en situaciones clínicas, pocos observadores cuestionan los fenómenos generalizados ocurridos en las arteriolas retinales en pacientes con hipertensión arterial severa,

pero algunos creen que la vasoconstricción localizada raramente ocurre en todos los casos.

La evidencia de la presencia de vasoconstricción se ha demostrado en modelos de experimentación con enfermedad hipertensiva. Las características de la vasoconstricción generalizada y localizada son prominentes en las arteriolas retiniales. Las arteriolas retiniales tienen la capacidad de estrecharse en respuesta a los cambios ambientales así como al aumentarse la saturación de oxígeno de la sangre. Existe un acuerdo que la vasoconstricción generalizada y local ocurre en las arterias retiniales en pacientes con enfermedad hipertensiva aguda, así como también, en la glomerulonefritis aguda.

En numerosos estudios se ha demostrado que el calibre de los vasos es más pequeño en pacientes con trastornos hipertensivos que en la paciente no hipertensa, y que la mayoría de los autores apoyan que la estrechez en los vasos retiniales reflejan los cambios orgánicos en estas estructuras.

2.- Parches cotonosos. Representan la protuberancia de las fibras terminales nerviosas de la retina. Aunque ello no tiene especial implicación diagnóstica aparecen comunmente en pacientes hipertensos y en pacientes con LES, en dermatomiositis oclusión de las venas retinianas centrales y papiledema.

En hipertensión aparece el exudado que crece rápidamente y puede seguir apareciendo, varios días después de que la tensión arterial ha disminuido. Esto usualmente ocasiona cierre de los principales grupos de vasos en los tres diámetros del vaso y se desplaza a lo largo de los vasos. El primer exudado aparece como una raya blanca en la retina y crece en dimensión en pocos días, durante la resolución de la hipertensión adquieren la forma de un blanco nebuloso y más tarde adquieren la apariencia nodular. Las estrias hemorrágicas pueden aumentar por ruptura de microaneurismas. Basado en los estudios experimentales, Harry Y Ashton creen que el exudado en pacientes hipertensos probablemente son por infartos isquémicos. Dollery puntualizó que el exudado cotonoso como resultado de estudios experimentales provocando obstrucción arteriolar, es de más corta duración que el encontrado en el paciente hipertensivo. La obstrucción arteriolar central para el desarrollo de exudado cotonoso puede ser causado por anemia hemolítica microangiopática y la coagulopatía asociada con hipertensión maligna. En animales de experimentación con hipertensión maligna por lo menos más del 50% tienen manifestaciones mayores de anemia hemolítica microangiopática. Similares hallazgos, en el hombre, en varios pacientes con hipertensión maligna tienen plaquetopenia involucrando a los "sistositos" aumentando la degradación de los productos de fibrina y alteración de los factores de coagulación

característico de la anemia microangiopática. La presencia de exudado cotonoso en la hipertensión es una alarma, aunque otros procesos pueden causarlo, el diagnóstico apropiado y la reducción inmediata de la presión arterial son indicados, y de continuar el proceso puede resultar un daño renal irreversible.

3.- Exudados fuertes (duro). En contraste a la presencia de exudado cotonoso, el exudado duro que se va depositando en la profundidad de los vasos retineales y que tiene un origen marcado no tienen el mismo significado pronóstico. Estos exudados son más pequeños y desaparecen mucho más lento que algunos superficiales. Frecuentemente aparecen en una etapa en el curso evolutivo de la paciente cuando el exudado ligero comienza a disolverse. Hogan y Zimmerman creen que fuertes lesiones originadas con fluido colectada en varias capas de la retina y que esto representa la degeneración de tejido nervioso y que este fluido genera cambios y acumulación como lípidos, fibrina, partículas celulares y cambios nucleares dentro y fuera de la capa plexiforme de la retina.

4.- Hemorragia retiniana. La hemorragia asociada con la enfermedad hipertensiva severa característicamente ocurre próximo al disco en la capa de fibras nerviosas y se extienden a lo largo de las fibras paralelamente a la superficie de la retina. La hemorragia de las pacientes hipertensas ocurre también como secundaria a la

arterioesclerosis severa con oclusión venosa o en un área periférica provocando isquemia por oclusión retinal o arteriolar. Esta hemorragia casi siempre son localizadas en la parte periferia del fondo, y cuando ocurre en la región de la mácula adquiere la forma estrellada. La profundidad de la hemorragia tiende a cerrar los vasos.

5.- Papiledema. Este es un signo ominoso cuando es causado por hipertensión maligna o aguda, junto con el exudado las estrias hemorrágicas y edema retinal implican falla o dano en la función renal, es imperativo descartar otras diferentes causa de papiledema como tumor cerebral, traumatismo craneoencefálico, ruptura de una neurisma intracraneal.

El papiledema puede desarrollarse más lentamente causando pérdida de la fisiología normal causando la disfunción de las venas, agrandamiento del margen nasal y fundamentalmente obliteración de los márgenes temporales del disco, esto puede resolverse en días pero puede no completarse la resolución y en dos o más meses después de la terapia efectiva y después del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Chesley CL. Historia y Epidemiología de la Preeclampsia-Eclampsia.
Clín Obstet y Ginecol 4: 1026,1984.
- 2.- Worley JR. Fisiopatología de la Hipertensión Inducida por el Embarazo.
Clín Obstet y Ginecol 4: 1050,1984.
- 3.- Andersch B, Svensson A. Characteristics of Hypertension in Pregnancy.
Acta Obstet Gynecol Scand. S118:33,1984.
- 4.- Chervenak AF, Berkowitz LR. Hypertension in Pregnancy.
Mt Sinai J Med. 52: 46, 1985
- 5.- Gleicher M, Boler RL. Hypertensive Diseases of Pregnancy and Parity.
Am J Obstet Gynecol 154:1044,1986
- 6.- Lindheimer DM, Katz IA. Hypertension in Pregnancy.
N Engl J Med 313: 675, 1985.
- 7.- Enhorning G. Preeclampsia: A Hypothesis for its Pathogenesis.
Acta Obstet Gynecol Scand S 118:7,1984.
- 8.- López Liera MM. La Toxemia del Embarazo.
Edit. Limusa México, 1981.

- 9.- Devoe JS, O'Shaughnessy R. Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico de la Hipertensión Inducida por el Embarazo.
Clin Obstet Gineca 4:1066,1984.
- 10.- Lindheimer DM, Katz IA. Pathophysiology of Preeclampsia.
Ann Rev Med 32: 273, 1981.
- 11.- Ferris TF: Toxemia e Hipertensión. En: Burrow NG, Ferris TF. Complicaciones Médicas Durante el Embarazo. Ed. Panamericana Argentina 1984.
- 12.- Davison MJ. Fisiología de Vías Urinarias Durante el Embarazo.
Clin Obstet Ginecol 2:317,1985
- 13.- Davison MJ, Katz IA, Lindheimer DM. Enfermedades Renales y Embarazo.
Clin Perinatol 3:517,1985
- 14.- Wallenburg SCH. Low-Dose Aspirin Prevents Pregnancy-Induced Hypertension and Preeclampsia in Angiotensin-Sensitive Primigravidae.
* Lancet 1:3, 1986
- 15.- Karlberg EB. Changes in the Renin-Angiotensin-Aldosterone and Kallikrein-Kinin Systems During Normal and Hypertensive Pregnancy.
Acta Obstet Gynecol Scand S 118:17,1984
- 16.- Nakamura T, Ito M. Significance of Angiotensin Sensitivity Test for Prediction of Pregnancy-Induced Hypertension.
Obstet Ginecol 67:388,1986

- 17.- Thurnau RG, Dyer A. The Development of a Profile Scoring System for Early Identification and Severity Assessment of Pregnancy- Induced Hypertension.
Am J Obstet Gynecol 146:406,1983.
- 18.- Wichman K. The influence of Different Positions and Korotkoff Sounds on The Blood Pressure Measurements in Pregnancy.
Acta Obstet Gynecol Scand 8 118:25,1984.
- 19.- Fuchs F, Klopper A. Endocrinology of Pregnancy.
Harper and Row, U.S.A. 1983.
- 20.- Iffy L, Kaminetzky AH. Obstetricia y Perinatologia: Preeclampsia y Eclampsia.
Ed. Panamericana. México, 1985.
- 21.- Tulchinsky D, Ryan JK. Endocrinologia Materno-Fetal.
Ed, Intermedica. México, 1984.
- 22.- Levine ZD. Manual de Cuidado del Paciente Renal: Enfermedad Renal e Hipertensión en el Embarazo.
Ed. Interamericana. México, 1985.
- 23.- Schwartz LM. Pregnancy- Induced Hypertension Presenting With Life-Thretening Thrombocytopenia.
Am J Obstet Gynecol 146:756,1983.
- 24.- Henderson WD. The Role of Swan-Ganz Catheterizatio in Severe Pregnancy-Induced Hypertension.
Am J Obstet Ginecol 148:570,1984.
- 25.- Olan P, Maltau MJ. Hellp Syndrome A Serious Complication of Hypertension in Pregnancy
Acta Obstet Gynecol Scand 63:727,1984.

- 26.- Carlsson CH. Cardiovascular Changes in Preeclampsia.
Acta Obstet Gynecol Scand S 118:121,1984.
- 27.- Romero R. The Management of Acquired Hemostatic Failure
During Pregnancy EN: Berkowitz RL. Critical Care of the
Obstetric Patient.
Churchil-1 Livingston, U.S.A. 1983.
- 28.- Donaldson OJ. Neurological Emergencies During Pregnancy.
EN: Berkowitz RL. Critical Care of the Obstetric
Patient.
Churchill Livingston, U.S.A. 1983
- 29.- Mausolf AP. The Eye and System Disease.
C.V. Mosby Co. U.S.A.