

11217

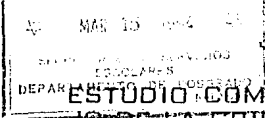


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

34
2e)

ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL IGNACIO ZARAGOZA ISSSTE
EN MEDICINA



ESTUDIO COMPARATIVO EN EL MANEJO DE LA CRISIS DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA INDUCIDA POR EL EMBARAZO (PRE-ECLAMPSIA) EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE OBSTETRICIA CON LOS MEDICAMENTOS DROPERIDOL E HIDRALAZINA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DRA. MARIA MARICELA CAMPOS SOLORZANO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1994



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

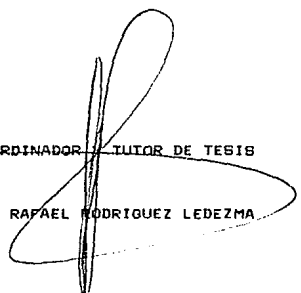
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

ESTUDIO COMPARATIVO EN EL MANEJO DE LA CRISIS
DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA INDUCIDA POR EL
EMBARAZO (PRE-ECLAMPSIA) EN PACIENTES HOSPITAL
LIZADOS EN EL AREA DE OBSTETRICIA CON LOS MEDII
CAMENTOS DROPERIDOL E HIDRALAZINA.

TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TITULO DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DRA. MARIA MARICELA CAMPOS SOLORZANO



COORDINADOR / TUTOR DE TESIS

DR. RAFAEL RODRIGUEZ LEDEZMA

COORDINADOR DE LA JEFATURA DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL
IGNACIO ZARAGOZA DEL ISSSTE


DR. JORGE NEGRETE CORONA

COORDINADOR DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
DEL HOSPITAL IGNACIO ZARAGOZA DEL ISSSTE
Y TITULAR DEL CURSO


DR. E. RICARDO VAN PRATT MARQUEZ

COORDINADOR DE LA JEFATURA DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO
DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL
IGNACIO ZARAGOZA DEL ISSSTE
DEL CURSO


DR. RAMON CARPIO SOLIS

COORDINADOR DE LA JEFATURA DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL
IGNACIO ZARAGOZA DEL ISSSTE

DR. JORGE NEGRETE CORONA

COORDINADOR DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
DEL HOSPITAL IGNACIO ZARAGOZA DEL ISSSTE
Y TITULAR DEL CURSO

DR.E. RICARDO VAN PRATT MARQUEZ

COORDINADOR DE LA JEFATURA DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO
DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL
IGNACIO ZARAGOZA DEL ISSSTE
Y TITULAR DEL CURSO

DR. RAMÓN CARPIO SOLÍS

DEDICATORIAS

A MIS PADRES:

SR. ELIAS CAMPOS ENRIQUEZ
SRA. MARIA DE LOS ANGELES SOLORIZANO DE CAMPOS.

Por darme en la vida el más grande ejemplo de dedicación y amor hacia todos sus hijos y especialmente por apoyarme siempre para alcanzar mis más lejanas metas, aun en los momentos más difíciles de mi vida.

CON TODO MI AMOR, SIEMPRE MIL GRACIAS.

A MIS HIJOS:

ARTURO ELIAS
ALBERTO DANIEL

Por darme los momentos más felices de mi vida y la oportunidad de realizarme como madre-profesionista, en la difícil labor de combinar el trabajo con el hogar.

GRACIAS POR SER SIEMPRE MI ESPERANZA.

A MIS HERMANOS:

ELEAZAR
MARIA DE LOS ANGELES
JOSE DANIEL
HECTOR

Por mostrarme siempre lo que es superación.

GRACIAS

A DRA. MARCELA DE LA LUZ SANCHEZ DE URZUA.
MAESTRIA EN INVESTIGACION EN SERVICIOS DE SALUD.

Mi más sincero agradecimiento por su cooperación en el proceso estadístico de esta tesis, además de ser una eterna amiga.

MUCHAS GRACIAS.

EN MEMORIA AL DR. TITO AMADOR:

Con mi más profunda admiración y respeto,agradeciendo todas sus enseñanzas, así como el apoyo que me proporciono en momentos de adaptación a un nuevo hospital.

VIVIRA ETERNAMENTE EN NUESTRA MEMORIA.

AL MAESTRO DR. CARLOS VARGAS GARCIA:

Con mi más grande admiración y respeto por su ejemplo de amor hacia la GINECO-OBSTETRICIA, por sus enseñanzas que han sido elementales en mi desarrollo como profesionista dandome un orden y diciplina que me permitiran ver siempre hacia adelante y motivarme a alcanzar nuevos horizontes.

POR SIEMPRE GRACIAS.

A MI TUTOR Y COORDINADOR DE TESIS.

DR. RAFAEL RODRIGUEZ LEDEZMA:

Por la comprensión y paciencia que me permitieron terminar esta tesis.

MIL GRACIAS.

A LA MUJER

Dedico muy especialmente esta tesis a todas las mujeres embarazadas, que como un templo de estudio dentro de la metamorfosis de la gestación, me permiten conocer, reconocer y aplicar los recursos que obtenemos de los estudios, que nos permitieran auxiliarias en el manejo y tratamiento de su patología dando nuevas esperanzas para una mejor vida.

DRA. MARIA MARICELA CAMPOS SOLORIZANO.

I N D I C E

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES	2
PROCEDIMIENTOS.....	30
RESULTADOS.....	34
ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	56
ANALISIS ESTADISTICO.....	58
DISCUSION.....	59
CONCLUSION.....	60
BIBLIOGRAFIA.....	61

INTRODUCCION

I N T R O D U C C I O N

Es de vital importancia dentro de nuestra especialidad, tener un PROTOCOLO de manejo para la paciente con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, que se pueda aplicar en cualquier centro hospitalario, así como contar con medicamentos, que nos permitan controlar con facilidad las crisis hipertensivas.

Es nuestra finalidad aportar un manejo terapéutico fácilmente utilizable, de bajo riesgo para la paciente y para el producto, que controle en corto tiempo la hipertensión inducida por el embarazo, para permitirnos intervenir médicamente, reduciendo así el índice de morbi - mortalidad materno infantil.

ANTECEDENTES

FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO.

Es muy probable que sea la enfermedad hipertensiva del embarazo, y especialmente lo referente a su patogenia y fisiopatología uno de los temas de nuestra especialidad sobre los que más se ha escrito y a menos conclusiones definitivas se ha llegado.

A pesar de que el origen de la enfermedad hipertensiva del embarazo sigue sin descubrirse, no cabe duda de que hay datos epidemiológicos ciertos. Se trata de una patología exclusiva de la especie humana y específica de la gestación que desaparece al concluir ésta. Suele ser diez veces más frecuente en primíparas y no son habituales las recidivas en gestaciones posteriores. Puede afectar a multíparas si éstas cambian de pareja en el embarazo siguiente. La exposición previa y prolongada a los antígenos seminales paternos, lo mismo que la existencia de abortos anteriores, reporta menor incidencia. Es más frecuente en los casos en los que existe hiperdistensión uterina, especialmente con una gran masa trofoblástica (molas, gemelos, polidramnios, incompatibilidad Rh con enfermedad hemolítica, etc). Las vasculopatías previas al embarazo pueden agravarse (nefropatías, hipertensión esencial, diabetes). Todos estos datos epidemiológicos hacen pensar en una patología con base inmunológica, pero como ya veremos, aún está por demostrarse con certeza.

Antes de analizar los distintos factores que se han implicado en la patogenia y fisiopatología de la preeclampsia, es muy necesario tener muy presente tres objeciones. Primero al encontrarnos un dato anormal (bioquímico, morfológico, funcional, etc), debemos preguntarnos si realmente es la causa o por el contrario representa simplemente la consecuencia del proceso. Segundo lo mismo puede decirse respecto de las determinaciones, por ejemplo si decimos que la renina está alta o baja, hay que ver si la muestra es de sangre periférica, de sangre uterina, de líquido amniótico etc., ya que los resultados pueden ser muy distintos. En tercer lugar y como en tantos otros aspectos de la fisiología y patología de la embarazada, es necesario tener presente el factor postural.

Si bien continuamos ignorando la causa de la enfermedad, al menos nuestros conocimientos sobre la patogenia y fisiopatología de la misma se han incrementado en los últimos tiempos. Estos hallazgos no tienen simplemente un valor académico, sino que están íntimamente asociados con una conducta terapéutica. Si partimos de la base de que el origen del proceso está en la misma gestación, el único tratamiento eficaz sería la interrupción de ésta, especialmente en los casos graves con compromiso fetal. Sabemos hoy que el volumen plasmático está disminuido, así como el flujo uteroplacentario; por consiguiente el empleo de diuréticos o incluso la restricción salina están contraindicados por agravar el cuadro.

Se analizará lo que se podría llamar denominador común de la enfermedad, porque afecta los diferentes órganos y nos referimos a la

reactividad vascular y la coagulación intravascular diseminada, posteriormente se analizarán los fenómenos inmunológicos así como la repercusión de la enfermedad en la morfología y la fisiología de los distintos órganos, por último intentamos una integración esquemática de todos los factores estudiados en la patogenia de esta afección.

REACTIVIDAD VASCULAR.

Durante la gestación normal existe una hiporreactividad vascular a los agentes presores endógenos o exógenos, cuya consecuencia más conocida es una disminución de la tensión arterial distólica (13, 24, 37, 34). La enfermedad hipertensiva gestacional se va a caracterizar por el fenómeno opuesto, ya que la hiperreactividad o los agentes presores precede a la instauración del cuadro. Esta hiperreactividad explica la labilidad tensional de estas enfermas (58).

El fenómeno es conocido desde hace muchos años. En 1937, Dieckman (25) observó un aumento de la respuesta presora a la vasopresina Raab (76), en 1956, comprobó el mismo fenómeno para las catecolaminas. Respecto a la angiotensina II existen trabajos antiguos en los que se demuestra una disminución de respuesta en el embarazo normal (1) y un aumento en la preeclampsia (103) siendo está mayor cuando los niveles circulantes de renina o angiotensina son bajos (52).

Debemos al grupo de Gant (37) una serie de estudios publicados a lo largo de los últimos diez años, en los que se valora de forma sistemática la prueba de la respuesta presora a la angiotensina II en el embarazo normal y en la preeclampsia, demostrando que con esta técnica se puede diagnosticar precozmente la enfermedad, antes de que se eleve la tensión arterial. Se encuentra aún la interrogante de que factores son los que están implicados en la hiperreactividad vascular.

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA.

Durante el embarazo normal se produce un aumento de dos o tres veces en los valores de renina plasmática, actividad de la renina y angiotensina II. Las posibles causas son reactivas a la deplección de sodio producida por la progesterona, y quizás al efecto de los estrógenos sobre el hígado, aumentando el sustrato de la renina.

La mayor parte de la renina plasmática durante el embarazo normal procede del riñón de la madre, si bien existen otras fuentes, como la renina fetal y la coriódécidual (102), que aparecen aumentadas en sangre del cordón ó en sangre uterina y líquido amniótico, respectivamente.

En casos de enfermedad hipertensiva del embarazo, los valores suelen estar disminuidos (116, 117) posiblemente por la retención salina. No todos los autores están de acuerdo. Para algunos varía poco (104) ó incluso están aumentados, sobre todo después de un reposo en decúbito supino (101, 102). Este último grupo de Symonds ha demostra

do asimismo que las gestosis presentan un aumento de producción de la renina fetal y coriódécidual, que posiblemente influirían negativamente en la regulación del flujo uteroplacentario.

La angiotensina II es el principal agente presor; sin embargo resulta paradójico que durante el embarazo normal, con cifras más altas, la tensión arterial sea menor y lo contrario ocurra en la pre-eclampsia. La explicación de esta paradoja es la del equilibrio que en condiciones fisiológicas existe angiotensina II y prostanoídes vasodilatadores (PgE₂, PGI₂, etc). (94, 34, 37, 4).

La infusión de angiotensina II provoca un aumento reactivo de prostanoídes en los distintos órganos (riñón, útero, hígado, corazón, etc), los cuales por su efecto vasodilatador, producen un aumento del flujo sanguíneo a esos órganos. El aumento en la producción de prostanoídes en el embarazo explica, en parte la menor reactividad a las infusiones de angiotensina II. Lo cierto es que existe un círculo vicioso en el sentido de que la angiotensina II aumenta la producción de prostaglandinas y prostaciclina, y que éstas, a su vez aumentan la de angiotensina II. Si se bloquea la síntesis de angiotensina II con captopril o saralisin, disminuyen las prostaglandinas E (34). El progreso en el conocimiento de los prostanoídes durante los últimos años y la repercusión de estos hallazgos en la patogenia de la hipertensión justifica que nos ocupemos de ellos por separado.

PROSTANOÍDES.

En 1973, McGiff (61) observó que las prostaglandinas aumentaban el flujo en distintos órganos. Poco después se comprobó en perras que el flujo uterino estaba directamente relacionado con los valores de prostaglandina E en la vena uterina (105).

Franklin (35), en 1974 demostró que la infusión de angiotensina II en la arteria uterina aumenta los niveles de PgE₂, y que este efecto se bloquea con la indometacina. Este anti-prostaglandínico disminuye asimismo el flujo uterino (113) y aumenta la respuesta presora a la angiotensina II (30).

Más recientemente Broughton Pipkin (17) (1982), señala que la disminución del efecto presor de la angiotensina II por la PgE₂ ocurre durante el embarazo normal, que no en la no gestante. Pedersen (70) ha demostrado una disminución de la PgE₂ en la hipertensión del embarazo con pocas variaciones en la PGR2a. Sin embargo, otros autores (46) no encuentran diferencias en los valores de prostaglandinas E y F placentarias en las gestosis. Hay que tener en cuenta que estos prostanoídes se catabolizan rápidamente en el pulmón y por eso los valores en sangre pueden no traducir exactamente los cambios en su producción.

Valenzuela y Cols, en 1983 (110), en este sentido, han observado un aumento en la producción uterina de ambas prostaglandinas en la gestosis pero una disminución del catabolismo pulmonar de las PGE_{2a} con aumento relativo de estas últimas, que son vasoconstrictoras.

En los tres últimos años han aparecido numerosos trabajos en los que se da una mayor importancia a las prostaciclina. Estos prostanoide se producen en la pared de los vasos y son más vasodilatadores que las prostaglandinas E y no sufren el catabolismo pulmonar de éstas,

En el embarazo normal hay un aumento muy importante de los valores urinarios de la 60oxo-PgFla, metabolito estable de la prostaciclina (PgI2) (57). La producción de prostaciclina es particularmente intensa en el útero gravido (34, 67), en la placenta (44) y en los vasos umbilicales. Estos cambios explicarían, del mismo modo que respecto a las prostaglandinas E, la resistencia al efecto presor de la angiotensina II en el embarazo, así como el aumento del flujo uteroplacentario.

En la enfermedad hipertensiva de la gestación se ha observado una disminución de la PGI₂ tanto en la madre como en el feto (19, 26, 41, 18, 27) y el líquido amniótico (11, 122). Sin embargo, Ylikorkala (120, 121), pese a encontrar valores bajos de prostaciclina en el líquido amniótico de embarazadas gestósicas, no observó grandes variaciones en el plasma de estas pacientes ni que exista relación con el flujo uteroplacentario medido con Xenon 133.

La disminución de prostaciclina en las gestosis no solamente explicaría la mayor respuesta a la angiotensina II y por lo tanto el angioespasmo generalizado, sino también debido al efecto antiagregante plaquetario de este prostanoide, la mayor agregación plaquetaria por el tromboxano lo cual explicaría la coagulación intravascular de estas enfermas. Sin embargo la pregunta obligada se mantiene: ¿ Son estos cambios la causa o la consecuencia del proceso ?.

CATECOLAMINAS.

Estos mediadores químicos intervienen en la síntesis de renina y de angiotensina, así como en su liberación y la de prostaglandinas (114) Ya se comentó al principio de este trabajo que en las gestosis se conoce desde hace tiempo la hiperreactividad a las catecolaminas (76, 103). Zuspan se ha ocupado en numerosas publicaciones (124) de este tema, y ha encontrado tasas más altas de adrenalina y noradrenalina libres en embarazadas hipertensas. Este aumento lo atribuye a múltiples factores tales como el estiramiento úterino, la nutrición, la disminución de estrógenos y progesterona y la retención de sodio en la pared vascular que liberaría más gránulos de catecolaminas en las terminaciones nerviosas o incluso, a factores genéticos.

Otros Autores (28) encuentran cifras más altas de adrenalina, noradrenalina y dopamina en enfermas gestósicas. Respecto a las catecolaminas urinarias, Perkins en 1982 (71) encuentra valores más altos, aunque cree que son inespecíficos y respuesta a la retención de sodio. Tumbidge (109), por el contrario, observa cifras más bajas de noradrenalina urinaria y piensa que la hiperreactividad a este agente presor se debe a la falta de ocupación de receptores noradrenérgicos en las

Hipertensas embarazadas, También se ha estudiado la dopamina hidroxilasa en las gestósicas con resultados normales (3) o elevados (77)

SODIO Y CALCIO

El aumento de sodio en la pared vascular hace que ésta sea más sensible a los agentes presores (34) o incluso que aumente las resistencias arteriales por espesamiento o engrosamiento de su pared.

En la preeclampsia se modifican poco los valores del sodio en sangre, si bien hay un aumento global de la retención salina, sobre todo del sodio intercambiable en el comportamiento extravascular (24).

La idea más generalmente aceptada mantiene que la retención del sodio en la preeclampsia es un fenómeno secundario a la menor filtración glomerular, como consecuencia de las lesiones renales de esta enfermedad (24, 68).

A pesar de la retención salina, existe una importante disminución de la volemia (10, 5, 93, 36, 40, 90), siendo está tanto más intensa cuando más grave es el cuadro. La causa de esta hipovolemia, es probablemente, la vasoconstricción generalizada. Por esta razón los diuréticos o las restricciones de sodio agravan el cuadro y están contraindicados en las gestosis (58, 59)). Otro aspecto terapéutico muy en debate es el del empleo de expansores del plasma. - que para algunos está indicado para tratar de hipovolemia y aumentar los flujos renales y úterinos (40), y para otros (34) debe ser precrito por el riesgo de edema agudo de pulmón.

El papel del calcio en la enfermedad hipertensiva del embarazo ha sido poco estudiado. Mendlowitz (65) cree que existe un defecto en el transporte de este ion debido a las mayores demandas de proteínas transportadoras por el feto hiperdistendido. Kuhnert (55) habla de un desequilibrio en la bomba de sodio con disminución de la Na/K-ATP-asa y retención de Ca. El aumento de AMP cíclico en la pared vascular producido por la teofilina (inhibidor de la fofodiesterasa) (32) en enfermas con gestosis disminuiría a la respuesta precursora a la angiotensina II por secuestrar el calcio e impedir su intercambio a través de la membrana celular con el consiguiente estado de relajación.

OTRAS HORMONAS.

En una primera época se dio cierta importancia a la disminución de estrógenos y progesterona en la placenta de la embarazadas hipertensas. Hoy sabemos que este hecho ocurre solamente en casos muy graves con grandes infartos (114). Más interés sin duda tiene la prueba descrita por el grupo de Dallas (37) del aclaramiento del sulfato de deshidroespiandrosterona que es metabolizado a androstenediona, estrona y estradiol por la placenta. Existen varias publica-

ciones en las que se describe en detalle (37) y que esencialmente - demostrar una disminución de este aclaramiento en las gestosis, que precedería a la aparición de la hipertensión. Con el agravamiento de la enfermedad, este mismo grupo señala que en algunas ocasiones hay - un aumento del aclaramiento en una primera etapa, antes de la aparición de la enfermedad con posterior disminución. La explicación de - este fenómeno es la siguiente. En principio habría un hiperfuncionalis - mo placentario (hiperplacentosis), con una hipofunción progresiva, - posiblemente consecutiva a la isquemia uteroplacentaria por el angioes - pasmo. La razón del hiperfuncionalismo previo la desconocemos pero - es evidente que la enfermedad hipertensiva es más frecuente en casos de mola o de embarazos gemelares, en los que la masa trofoblástica es mayor. Posiblemente este en relación con un exceso de antígenos fetales.

En cuanto a los metabolitos de la progesterona, el grupo de Gant (31) considera que la 5 α -dihidroprogesterona que se produce durante la gestación normal sería uno de los principales factores responsables de la menor respuesta a la angiotensina II, mientras que, en las gestosis, este metabolito estaría disminuido.

Los mineralcorticoides, y en especial la DOCA (69, 114, 117), no parecen tener un papel importante en la enfermedad hipertensiva del - embarazo.

La prolactina es una hormona versátil y también se ha querido im - plicar en esta patología. Para algunos autores (64, 48), antagoniza - el efecto presor de la angiotensina II, y en la enfermedad hipertensi - va las cifras son más bajas. En otras publicaciones, por el contrario se considera que potencia los efectos de la aldosterona y la hormona antidiurética sobre el túbulo renal, siendo los valores más altos en la preeclampsia (49, 82). En el estudio de Gil (39) no encuentra - variaciones significativas en el plasma materno, pero los valores son más bajos en el líquido amniótico, principalmente cuando existe un - sufrimiento fetal con menor producción de estrógenos y no son la causa sino la consecuencia de la enfermedad.

En publicaciones muy antiguas (24) se concedió gran importancia a la hormona antidiurética. Trabajos más recientes no parecen demostrar una correlación importante (117).

Bodzenta (II), en 1981, encontró una disminución de la calicreí - na en el líquido amniótico en las embarazadas hipertensas esta dismi - nución de calicreína, entrañaría una menor producción de baradicinina sustancia vasodilatadora y relacionada con la síntesis de Prostanoides (PgE₂, PGI₂), o quizá de prorenina y renina (12).

En resumen, vemos que son muchos los factores que modifican la reactividad vascular que aparece más elevada en las gestosis. Hay sug - tancias que la aumentan (renina uterina, catecolaminas, sodio, calcio y otras que la disminuyen (prostanoides, 5 α -dihidroprogesterona, cali - creína, etc). La enfermedad hipertensiva se producirá por un aumento de las primeras o una disminución de las segundas, y quizás ambas -

coasa a la vez. Sin embargo hemos visto que no todos los autores están de acuerdo, que no sabemos si son la causa o la consecuencia de la enfermedad, y que desde hace mucho tiempo, se sigue buscando en la sangre de las gestósicas la famosa toxina que desencadena el cuadro (24, 75).

COAGULACION SANGUINEA

Las modificaciones en los mecanismos de la hemostasia constituyen el segundo factor en la patogenia de las gestosis. Existe una abundante bibliografía sobre este particular y varias revisiones importantes (13, 14, 24, 8, 37, 47, 47a, 102). Desde hace años, se sabe que una de las lesiones más frecuentes en los distintos órganos (riñón, placenta, cerebro, hígado) es el depósito de fibrina. Son varios los factores - de la coagulación que son afectados en las gestosis. La trombopenia ha sido señalada por distintos autores (74, 47, 13, 108), y en general es mayor conforme el proceso se agrava. Para Redman (81) existe un consumo precoz de plaquetas, incluso antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad.

En cuanto a las características de las plaquetas, se ha observado deplección de serotonina (118) y aumento de la adherencia (29) y de la agregación (47a). Tortosa ha observado hiperagregabilidad, incluso en las formas más leves de gestosis (107).

Otras alteraciones de la hemostasia en esta enfermedad son el aumento de los PDF (14, 45, 47), excesivo consumo del factor VIII (83) - disminución de la fibrinólisis (20), aumento de los polímeros de fibrinógeno y fibrina solubles (62) y disminución de la antitrombina III (115). Respecto a este último aspecto, Gow (42), muy recientemente, no ha encontrado variaciones en las tasas de distintos inhibidores de la - proteinasa (antitrombina III, a-2-macroglobulina, a-1-antitripsina, a-2-antiplarmina y C inhibidor) en las grávidas hipertensas.

Parece, por tanto muy probable que exista una alteración de la - causa de esta alteración podría ser una mayor liberación de sustancias tromboplásticas por una placenta alterada (68), disminución de prostaciclina (34), una alteración endotelial por angioplasmo o quizás una - reacción antígeno-anticuerpo (79). Sin embargo de nuevo surge la incógnita tantas veces formulada de que si son la causa o la consecuencia - de la enfermedad.

ALTERACION INMUNOLOGICA

Los mecanismos por los que el feto, con una carga antigénica diferente a la madre, no es rechazado durante la gestación, siguen siendo uno de los enigmas más apasionantes de la biología, se han propuesto - distintos factores para explicar esta tolerancia (79, 95), tales como falta de expresión de los antígenos del trofoblasto, barrera decidual, disminución de la reactividad celular o humoral de la madre etc. No -

podemos entrar en detalle sobre este particular, pero la idea más popular actualmente es que el trofoblasto vellositario carece de antígenos HLA (99), aunque no así el no vellositario de la llamada "cáscara trofoblástica", que invade las arterias espirales maternas y que posee antígenos de la clase I (HLA A, B y C), pero no de la clase II (100). Durante el embarazo normal se produciría un factor bloqueante de estos antígenos trofoblásticos por parte de la madre, impidiendo que estos se expresaran y que, como consecuencia, la madre los rechazara actualmente no se conoce si esta respuesta protectora es celular o humoral. activa o supresora, ni hacia que antígenos va dirigida (79). Sargent (86) no ha podido, por el momento caracterizar esta respuesta bloqueante protectora ni en embarazos normales ni en preeclámpsicas.

En la publicación de Stirrat (96) se señala que muchos abortos y posiblemente la preeclampsia, se deberían a una disminución de ésta respuesta bloqueante materna, permitiendo que los antígenos trofoblásticos se expresaran y provocaran la reacción de rechazo en la madre.

Desde el prisma de la teoría inmunológica la preeclampsia se puede producir por dos mecanismos. Un exceso de antígenos trofoblásticos o una falta de respuesta protectora bloqueante de la madre frente a estos antígenos.

Los que defienden la teoría inmunológica de las gestosis (49, 53-7, 66, 79, 73), se basan en los datos epidemiológicos que comentábamos anteriormente. A favor de un exceso de antígenos trofoblásticos está el hecho de que la enfermedad es más frecuente cuando hay una gran masa trofoblástica (mola, embarazo múltiple). A favor de una menor respuesta inmunológica bloqueante o defensiva de la madre se señala la mayor frecuencia en el primer embarazo o en embarazos sucesivos de padres distintos, o por el contrario la "protección" producida si ha habido embarazos anteriores o incluso abortos o si se ha producido un contacto prolongado con antígenos paternos seminales. En el primer caso no habría dado tiempo a que se produjese el factor bloqueante defensivo; en el segundo la repetición del contacto con antígenos paternos lo habría estimulado.

Aunque estas ideas no están carentes de fundamento e incluso recientemente, se pretende tratar al aborto habitual de causa desconocida inmunizando a la madre frente a antígenos paternos, para favorecer la respuesta bloqueante (96), lo cierto es que las investigaciones de laboratorio dan resultados variables y poco concluyentes.

Jenkins (77, 78), observó una mayor compatibilidad HLA entre mujeres preeclámpsicas y sus maridos, lo cual sugería una hiporreactividad materna frente a los antígenos paternos y fetales. Respecto a la actividad linfocitaria materna, los resultados son contradictorios -

Para algunos está disminuida (50, 66), para otros habría un aumento de linfocitos T (43) o de células asesinas (106), también hay quienes no encuentran diferencias (73).

En cuanto a las inmunoglobulinas, habría una disminución de IgG y de IgM (98, 119), para unos, o un aumento de IgM para otros (49) -

se han observado, con inmunofluorescencia, depósitos de complemento - en el riñón (72, 71), o en las arterias uteroplacentarias (54) lo que hacía pensar en una probable reacción antígeno anticuerpo, sin embargo estos últimos autores, en un trabajo posterior (54a), considerando - que el depósito de inmunoglobulinas y de complemento sería inespecífico y consecutivo a la acumulación de fibrina donde quedarían atrapados la presencia de inmunocomplejos ha sido defendida (63, 112, 97), o - negada (73, 6), sin que podamos sacar conclusiones definitivas.

Resumiendo y siguiendo a Redman (79), la preeclampsia se produce ría ante un exceso de antígenos trofoblásticos o una menor respuesta bloqueante de estos antígenos por la madre que producirían inmunocomplejos patológicos, los cuales se depositarían en los distintos órganos produciendo vaculitis daño glomerular o placentario y activando - la coagulación. Por último, este autor se pregunta si realmente es la madre la que rechaza al feto o viceversa ya que las arterias espirales del endometrio si bien originalmente son maternas, se recubren de - trofoblasto que es fetal. El problema dista mucho de estar resuelto. pero es uno de los campos en los que más se está investigando en la - actualidad.

ALTERACIONES EN LOS DISTINTOS ORGANOS

PLACENTA

A nivel del árbol vellositario, las lesiones más frecuentes consisten en infartos agudos, subagudos o crónicos, con depósito de fibrina y disminución de la actividad funcional de este órgano (producción hormonal disminuida, aclaramiento de deshidroesplandrosterona - bajo (37), retraso en el crecimiento fetal, asfixia intrauterina) o incluso desprendimientos placentarios. En las arterias espirales, - tanto en su segmento endometrial como miometrial se produce una - lesión conocida como arteriosis aguda (123) y consistente en una oclusión con hipeetrofia de su pared, depósito de fibrina, e infiltración linfocitaria y macrofágica con depósito de grasa.

Durante la gestación normal se produce una emigración de células trofoblásticas no vellositarias en las arterias uteroplacentarias. En el primer trimestre afecta solamente a los segmentos endometriales, - mientras que, en el segundo trimestre llega a los segmentos miometriales. Como consecuencia de esta emigración, se produce una degeneración fibrinoide de la pared arterial con pérdida de la capa muscular. - Estas arterias no son capaces de contraerse ante distintos estímulos. Robertson, Brosens y Dixon (84, 15, 16), mantienen que, en la transformación descrita y por lo tanto aparecen contraídos. Estos autores consideran que la arteriopatía, oclusiva con aterosclerosis aguda sería específica de la preeclampsia.

Sheppard y Bonnar (88, 89), por el contrario, creen que esta - lesión no es específica de la preeclampsia, y aparece en otras placen

tas de fetos con retardo de crecimiento sin hipertensión, afectando - no solamente a los segmentos deciduales, sino también a los miometrias. Al producirse una disminución del flujo al espacio intervilloso, se colapsarían las vellosidades y darían lugar a un infarto placentario.

Kitzmilller (33, 54), nos demuestran un depósito de inmunoglobulinas y complemento en las arterias uteroplacentarias, aunque posiblemente de carácter inespecífico.

Aunque es evidente que la placenta en la preeclampsia instaurada es deficiente, también hemos comentado la teoría según la cual en una fase anterior a la aparición de la enfermedad habría una hiperplacentosis con un exceso de masa trofoblástica y pruebas funcionales aumentadas (37), que serían la base de la teoría inmunológica de las gestosis.

RIÑON

Desde los primeros trabajos de Farguhar (33), y de Spargo (91), - en 1939, describen la lesión glomerular específica de las gestosis, - que consiste en un gran edema del endotelio con hipertrofia del mesangio y depósito de fibrina, conocida como "endoteliosis glomerular". - Existe lo mismo que ocurre en las arterias uteroplacentarias, un depósito de inmunoglobulinas y de complemento (72, 92, 22), aunque probablemente es inespecífico, al ser englobados en la malla de fibrina.

Como consecuencia de esta lesión, la luz del capilar glomerular está muy reducida. Todo ello explica las alteraciones en la función renal con disminución de la filtración glomerular, retención de sodio y uratos, edema y proteinuria (24, 12, 37, 68). Actualmente se considera que el aumento de uratos plasmáticos es un índice fidedigno de la gravedad de la enfermedad (80).

HIGADO

En las autopsias practicadas inmediatamente después de la muerte tras un episodio eclámpsico (87), las lesiones más frecuentes son hemorragias subcapsulares y degeneración grasa aguda. Sin embargo en las biopsias hepáticas percutáneas se observan pequeños focos de necrosis con depósito de fibrina (34). Como consecuencia de esta alteración hepática se pueden modificar las pruebas funcionales, con aumento de transaminasas y láctico-dehidrogenasa (40), que traducen un agravamiento del problema. Clínicamente observamos en ciertas ocasiones ictericia o dolor epigástrico. Este último probablemente como consecuencia de las hemorragias subcapsulares.

CEREBRO

La principal causa de muerte en el ataque eclámpsico es la hemorragia cerebral, Sheehan y Lynch (87), en las autopsias practicadas a estas mujeres, encuentran una intensa vasoconstricción, con daño en dotelial semejante al del riñón, que a su vez produciría una coagula-

ción sanguínea en el interior de esos vasos y un edema cerebral secundario. La traducción clínica de estas lesiones cerebrales son las alteraciones espásticas del fondo de ojo, la irritabilidad, fotopsias, pérdida de visión, acúfenos, somnolencia, por último, las convulsiones y el coma.

RESUMEN

Page (68), en 1972, propuso un esquema de la patogenia de la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, que aún hoy, con algunas ligeras modificaciones, sigue siendo vigente. Se comenta a través de este capítulo que los dos principales factores en esta enfermedad son la reactividad vascular aumentada, que conduce al angiospasma generalizado, y la coagulación intravascular diseminada. Ambos se interrelacionan, ya que el daño endotelial desencadena la coagulación, y la serotonina y los tromboxanos plaquetarios favorecen el angioespasmo.

El angioespasmo y la coagulación intravascular producen un daño en distintos órganos, especialmente en la placenta y en el riñón. La isquemia placentaria favorece la liberación de sustancias tromboplásticas, que contribuirían a la coagulación intravascular y posiblemente a la producción de determinadas sustancias que disminuyen la reactividad vascular sería menor. La retención salina, por la alteración glomerular, contribuiría al aumento de la reactividad vascular. Como se comprende se producen una serie de círculos viciosos, pero seguimos ignorando como se entra en ellos.

Desde los tiempos más antiguos se buscó una "Toxina" que produce se la enfermedad. No cabe duda de que es el propio embarazo la causa, pero, ¿por qué?. Ya se comentaron los pros y contras de la teoría inmunológica por un exceso de antígenos trofoblásticos o una disminución de la respuesta materna loqueante de esos antígenos. Para otros sería la hiperdistensión uterina (mola, gemelos, polihidramnios) la que originaría una isquemia relativa de la placenta e iniciaría los círculos viciosos. Muy recientemente (2,60), se ha descubierto un parásito en la sangre y en las placentas de estas enfermas y en las portadoras de enfermedad trofoblástica, el cual inyectado en perros, reproduce el cuadro de la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, con las lesiones típicas. Aún falta mucho para asegurar si realmente será este parásito el causante de la enfermedad. Mientras tanto tenemos la seguridad que el estudio de la etiopatogénia de la hipertensión inducida por el embarazo nos seguirá reportando muchas otras sorpresas a través del tiempo.

CLASIFICACION DE LOS ESTADOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO

En el transcurso del tiempo, a todo cuadro que cursa durante la gestación con la tríada sintomática de hipertensión, proteinuria y edema se ha intentado adjudicarle diferentes nombres: toxemia, gestosis, toxicosis y últimamente, estados hipertensivos del embarazo.

Estos cuadros son difíciles de manejar porque desconocemos la etiopatogenia y por tanto, hay desorientación en cuanto al diagnóstico y tratamiento.

Esto a ocasionado que los diferentes cuadros clínicos que se intentan compaginar dentro de una misma nosología patogénica se intenten clasificar constantemente en el devenir de nuestra especialidad.

Han existido y existen numerosas clasificaciones, lo cual quiere decir que ninguna es satisfactoria y que no tenemos un concepto claro de su esencia. Pero indudablemente con la evolución de nuestros conocimientos se han ido concentrando los criterios, y hoy en día el problema está más centrado.

Desde un principio se establecieron dos tendencias clasificatorias: 1) La anglosajona que ha tendido a restringir mucho es concepto de toxemia a la problemática hipertensiva del embarazo. 2) La de los autores alemanes, quienes siguiendo a Seitz creen que toda alteración general del organismo, cuya etiología este ligada a la presencia del embarazo, debe ser considerada una gestosis.

Esto quiere decir que el término "gestosis" es más amplio y abarca más estado patológicos que el de "Toxemias".

Como ejemplo de lo dicho, comentaremos algunas, quizá las más significativas, de las clasificaciones que en el transcurso del tiempo se han ido estableciendo según las teorías etiopatogénicas en boga o de las tendencias antes citadas.

HISTORIA

En el año de 1939, el American Committee of Maternal Welfare clasifica las toxemias según se indica en la tabla 1. Diez años después el mismo Comité modifica su clasificación sobre la base de un conocimiento más clínico y etiopatogénico que el anterior. De esta forma ya no se habla de enfermedades peculiares o no del embarazo, sino de enfermedades provocadas o no por el embarazo, descartando la eclampsia sin convulsiones o introduciendo el criterio de hipertensión crónica con gestosis interrecurrente, así como la exclusión de la hiperemesigraavídica, como se menciona en la tabla 2.

En los años anteriormente citados, Seitz da su clasificación que como decíamos antes quiere dar una visión más amplia al considerar que toda alteración general del organismo, cuya etiología este ligada a la existencia de la gestación, deben entenderse como gestosis tal como se entiende en la tabla 3.

El comité Americano en el año 1952, reduce su clasificación e introduce el concepto de toxemia gravídica, diferenciandola de la

T A B L A 1

CLASIFICACION DE LAS TOXEMIAS

Enfermedades no peculiares del embarazo.

Enfermedad hipertensiva

Benigna

Suave

Fuerte

Maligna

Enfermedad renal

Nefrosclerosis

Glomerulo nefritis

Aguda

Crónica

Otras formas

Enfermedades peculiares del embarazo.

Preeclampsia

Leve

Grave

Eclampsia

Convulsiva

No convulsiva

Hiperemesis.

Inclasificadas.

Según el American Committee on Maternal Welfare

(1939)

T A B L A 2

CLASIFICACION DE LAS TOXEMIAS.

Enfermedades provocadas por el embarazo

Preeclampsia

Ligera

Grave

Eclampsia

con ataques convulsivos

Comatosa

Enfermedades no provocadas por el embarazo

Hipertensión crónica

Sin gestosis

Con gestosis

Nefropatía

Nefrosclerosis

Glomerulo nefritis

Nefrosis

Pielonefritis

Toxicosis sin clasificar

Según el American Committee on Maternal Welfare

(1949)

T A B L A 3

CLASIFICACIONES DE LAS TOXEMIAS

- I. Gestosis precoces (neurovegetosis gravídicas).
 - Hiperemesis gravídica.
 - Ptialismo.
 - Gestosis vasomotoras.
 - Encefalopatía, mielopatía, etc.

- II. Complejo edemonefrótico y eclámptico (edemonecrosis).
 - Hidropesía gravídica.
 - Nefropatía gravídica.
 - Eclampsia.

- III. Gestosis con lesión predominante de un órgano o sistema.
 - Hepatopatía gravídica.
 - Nefropatía gravídica.
 - Cerebro y neuropatía gravídica.
 - Hemopatía gravídica.
 - Dermopatía gravídica.
 - Broncopatía gravídica.
 - Osteopatía gravídica.

Según Seltz (1951).

T A B L A 4

CLASIFICACION DE LAS TOXEMIAS

Toxemia aguda del embarazo.

Preeclampsia

Moderada

Grave

Eclampsia

Convulsiva

Comatosa

Hipertensión arterial esencial.

Sin toxemia

Existente antes del embarazo

Descubierta durante el embarazo

Con toxemia

Toxemia sin clasificar

Según el American Comittce on Maternal Welfare.

(1952)

hipertensión preexistente como se muestra en la tabla 4.

Indudablemente quienes han estudiado la hipertensión que complica al embarazo nunca lograron identificar el origen o la existencia de una toxina que explicara estos trastornos, por lo tanto el término toxemia ya no se puede aplicar correctamente a esta situaciones y debe descartarse.

Creemos que, a la luz de nuestros conocimientos actuales, es válida la clasificación propuesta por Chesley, en 1971, con la modificación introducida por Gant en 1980, del concepto de hipertensión inducida por el embarazo tal como se muestra a continuación:

T A B L A 5

CLASIFICACION DE CHESLEY

Hipertensión inducida por el embarazo

 Preeclampsia

 Leve

 Grave

Eclampsia

Hipertensión crónica previa al embarazo

 (cualquier etiología)

Hipertensión crónica (cualquier etiología)
más hipertensión inducida por el embarazo.

 Preeclampsia

 Eclampsia

Hipertensión tardía o transitoria.

Modificada por Gant (1980).

DIAGNOSTICO DE LA HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARAZO.

Los criterios de diagnóstico de preeclampsia son sencillos. La presión arterial es de 140/90 ó mayor, o bien excede de los valores basales en 30 mm Hg para la sistólica o de 15 mm Hg para la diastólica. Estos criterios, al menos en dos registros, con 6 hrs. de intervalo como máximo, establecen el diagnóstico de hipertensión inducida por el embarazo (HIPE).

Aún cuando el diagnóstico de preeclampsia tradicionalmente se ha basado en HIPE más proteinuria y/o edema generalizado, diversos autores están de acuerdo en que el edema es tan frecuente en las gestantes que su presencia no debe significar preeclampsia, así como su ausencia no permite negar que la haya. Por el contrario la proteinuria es un signo importante de preeclampsia, definiéndose como tal la existencia de 500 mg. o más de proteína en una muestra de orina tomada al azar; no obstante, hay que matizar que el grado de proteinuria puede fluctuar ampliamente en un periodo de 24 hrs. - incluso en los casos grave por lo cual las muestras al azar son menos confiables.

De todas formas, debe decirse que la hipertensión es el sinequanon de la preeclampsia, y que desde el momento en que la tensión arterial empieza a elevarse, tanto el feto como la madre están en peligro. Siendo la proteinuria un signo de agravamiento de la enfermedad hipertensiva, y cuando dicha proteinuria persiste, el riesgo materno-fetal aumenta todavía más.

Se considera grave la preeclampsia cuando se encuentran uno o más de los signos siguientes:

Presión arterial de 160/110 mm Hg o más.

Proteinuria de 5g/24 hrs.

Oliguria (orina total de 24 hrs. inferior a 400 ml).

Trastornos cerebrales o visuales

Edema pulmonar o cianosis.

La eclampsia es una extensión de la preeclampsia que se caracteriza por convulsiones tónico-clónicas en una paciente con HIPE. - Aproximadamente en la mitad de los casos, las convulsiones aparecen antes del parto; alrededor de una cuarta parte de las veces aparecen durante el parto, y en el resto de los casos, en el postparto inmediato.

Cualquier convulsión que se produzca después de 48 hrs. del parto es más probable que sea de origen nervioso central que por una eclampsia.

Probablemente todos los trastornos hipertensivos crónicos, - independientemente de su causa, predispongan al desarrollo de una HIPE. Estos trastornos pueden ser un difícil problema de diagnóstico diferencial y de tratamiento cuando la gestante acude por primera vez al control prenatal después de las 20 semanas de gestación.

El diagnóstico de hipertensión crónica se basa en cualquiera de los siguientes criterios.

- Historia de hipertensión (140/90 o más) previa al embarazo.
- Hallazgos de hipertensión (140/90 o más) antes de las 20 semanas de gestación y/o su persistencia indefinida después del parto.
- Hemorragias y exudados en la inspección del fondo de ojo.
- Niveles plasmáticos de creatinina superiores a 1 mg/100 ml.
- enfermedades crónicas (diabetes, enfermedades del tejido conjuntivo, nefropatías etc).

Como es sabido la tensión arterial puede descender a finales del segundo trimestre o a principios del tercero en las gestantes normotensas y también en la mayoría de las embarazadas con una hipertensión crónica con lo cual puede plantearse un problema de diagnóstico dado que estas últimas vuelven a su nivel hipertensivo durante el tercer trimestre. Así el dilema se establece cuando al visitar por primera vez a una hipertensa crónica durante el segundo trimestre, se registra normotensión y al verla durante el tercer trimestre está hipertensa, la duda es si se trata de una hipertensa crónica o es una HIPE..

La hipertensión crónica más HIPE sobre-añadida es resultado de la agravación de la hipertensión preexistente con rápido desarrollo de edema y proteinuria. Los datos del examen del fondo de ojo suelen ser más aparatosos. A menudo hay una rápida progresión hacia la eclampsia que, desgraciadamente puede desarrollarse antes de las 30 semanas de gestación.

La hipertensión tardía o hipertensión transitoria es la de las pacientes cuyas elevaciones temporales de la tensión arterial ocurren durante el parto o puerperio inmediato. Su patología puede ir desde una HIPE ligera hasta hipertensión vascular latente o temprana.

Algunos métodos auxiliares para el diagnóstico diferencial en los estados hipertensivos no tienen una utilidad práctica, puesto que solo son capaces de facilitar el diagnóstico después de terminada la gestación. Tal es el caso de la biopsia de lecho placentario, con un sacabocados en forma de pinza, que toma un fragmento de la decidua adosada al miometrio después de la expulsión placentaria, descrito por Robertson y Dixon (1969), lo cual nos muestra las alteraciones en la estructura vascular en los diferentes estados hipertensivos. La técnica evidentemente, solo es realizable después de la expulsión o extracción del feto y placenta, y por lo tanto su valor diagnóstico es solo retrospectivo.

Algunas pruebas con valor diagnóstico-pronóstico son efectuadas en las semanas 18-20-22, de gestación para intentar conocer las posibles candidatas a presentar preeclampsia. Tal es el caso de la inyección de angiotensina que es capaz de provocar aumento de la tensión arterial en las pacientes que desarrollan preeclampsia que en las que no. Así como un método más suave y fisiológico es la

prueba de Roll-over, que consiste en medir el incremento de la tensión arterial que se produce al pasar a decúbito, supino partiendo del decúbito lateral. El aumento de la tensión arterial suele observarse en los casos que aparecerá posteriormente preeclampsia.

Algunos caracteres diferenciales entre HIPE e Hipertensión crónica más HIPE se exponen a continuación:

HIPE PURA	HIPERTENSION CRONICA: MAS HIPE
Mujer joven	Mujer añosa
Primigesta	Múltipara
Constitución corporal normal y bien proporcionada.	Mujer obesa o desnutrida y de muy baja estatura.
El cuadro preeclámptico aparece después de la semana 35 de la gestación.	El cuadro preeclámptico aparece - antes de la semana 35 de la gestación.
Los signos clínicos son <u>paralelos</u> y de intensidad <u>proporcional</u> .	Los signos clínicos no son proporcionales. Uno de ellos predomina claramente sobre los demás.
El grado de toxemia pertenece generalmente al leve.	El grado de HIPE corresponde habitualmente al grave o eclámptico.
El cuadro clínicos se normaliza en las primeras dos <u>semanas</u> post-parto.	Habitualmente uno de los signos - clínicos (el dominante) persiste por más de cuatro semanas post-parto.
No parece dejar secuelas <u>clínicas</u> detectables.	Parece acelerar las anomalías subyacentes y acortar el pronóstico de sobrevida a largo plazo.
No repite en los siguientes <u>embarazos</u> .	Tiende a repetir en otros embarazos.
Es de muy baja morbilidad <u>fetal</u> y materna.	Es de alta morbilidad fetal y <u>materna</u> .
No hay desnutrición fetal <u>intrauterina</u> .	Habitualmente hay datos de desnutrición fetal "in utero".
El estudio clínico exhaustivo no descubre anomalías en los sistemas.	El estudio exhaustivo descubre <u>anomalías</u> significativas en los <u>sistemas</u> .
No se observan tendencias <u>familiares</u> o hereditarias.	Frecuentemente se pueden observar - factores familiares o hereditarios.
No amerita regulación de la <u>fertilidad</u> .	Resulta aconsejable la regulación - de la fertilidad.
El medio económico=social no es característico	Habitualmente corresponden a un medio económico social bajo.
Es una HIPE restringible a <u>unos</u> grados poco trascendentes.	No es restringible y la velocidad - de sus complicaciones limita las posibilidades terapéuticas.

Según Mario López-Llera Méndez (1981).

BASES FARMACOLOGICAS DE LOS MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS APLICADOS EN EL PRESENTE ESTUDIO.

HIDRALAZINA.

La eficacia de la hidralazina para el tratamiento de la hipertensión quedó documentada en (1930), Aunque un número considerable de derivados de ftalazina producen significativa hipotensión, la hidralazina es la única usada clínicamente en América del Norte.

Sitios y mecanismo de acción: Los primeros estudios sobre hidralazina atribuyeron su efecto antihipertensivo sucesivamente a vasodilatación renal específica y a una acción sobre el SNC, pero las pruebas actuales indican que la principal acción de la hidralazina es la relajación directa del músculo liso vascular, el efecto sobre las arteriolas es mayor que sobre las venas. En el hombre, la administración intravenosa para elevar la temperatura cutánea y el flujo sanguíneo de las extremidades. La inyección intravenosa causa mayor vasodilatación en las extremidades cuyo control vasomotor esta crónicamente dañado por simpatectomía o sección de la médula espinal, que en las extremidades normalmente inervadas. Los pacientes con sección crónicas de la médula espinal en D₁ a D₅ y de presión arterial normal responden a pequeñas dosis de hidralazina con una caída de la presión diastólica comparable a la inducida en los sujetos normales (Ablad 1963).

La estimulación cardíaca con hidralazina implica probablemente una respuesta refleja al descenso de presión arterial, pero es más marcada de lo que podría esperarse sólo con esta base, y no tiene buena correlación con los cambios de la presión arterial. La taquicardia puede inducirse con dosis muy pequeñas inyectadas en los ventriculos cerebrales (Gupta y Bhargava 1965), y la taquicardia por hidralazina puede prevenirse con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos o ganglionares.

Propiedades Farmacológicas: Todos los efectos importantes de la hidralazina se ejercen sobre el sistema cardiovascular. En los animales de laboratorio y en el hombre, las dosis adecuadas disminuyen la presión arterial, la diastólica más a menudo que la sistólica, y la resistencia vascular periférica. La droga aumenta la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y el gasto cardíaco. La dilatación preferencial de las arteriolas, comparadas con las venas, minimiza la hipotensión artostática y promueve el aumento del gasto cardíaco. Cuando la hidralazina se administra sola, esto último puede limitar la reducción de presión arterial media producida por la droga.

El efecto de la hidralazina se desarrolla gradualmente durante 15 a 20 minutos incluso después de la administración intravenosa. La vasodilatación periférica es extensa pero no uniforme. Hay aumento de la circulación esplácnica, coronaria, cerebral y renal excepto si el descenso de la presión arterial es muy marcado. La filtración glomerular, la función túbulorrenal y el volumen urinario no siempre están afectados, pero en común con muchos otros agentes antihipertensivos -

la hidralazina puede causar retención de sodio y agua y disminución - del volumen urinario. La hidralazina aumenta generalmente la actividad de la renina en el plasma, presumiblemente como resultado de la mayor secreción de renina por las células yuxtaglomerulares renales en respuesta a la descarga simpática refleja. La resistencia vascular en el lecho cutáneo y muscular puede disminuir, pero esto es generalmente - paralelo al descenso de la presión arterial y no hay aumento del flujo sanguíneo (Freis y col, 1953, Ablad, 1963).

Absorción y eliminación: Debido al amplio metabolismo de primer paso en el hígado, la biodisponibilidad de la hidralazina es relativamente baja después de la administración oral. Sin embargo, la cantidad precisa de la disposición de hidralazina se ha visto obstaculizada - por su inestabilidad en los líquidos biológicos. Puede ser metabolizada por múltiples vías, pero la acetilación parece ser una de las principales (Reidenberg y col 1973). El fenotipo de acetilación de un paciente parece ser un determinante importante de la biodisponibilidad de la droga. Los acetiladores rápidos tienen menor biodisponibilidad - (aproximadamente 30%) que los acetiladores lentos (aproximadamente - 50%), después de la administración oral de hidralazina, hay pruebas - limitadas que la acetilación de primer paso puede ser saturable en - los acetiladores lentos (Talseth 1977). La ingestión simultánea de - alimentos e hidralazina puede aumentar la biodisponibilidad de la droga (Melander y col 1977). El tiempo medio de eliminación de la hidralazina del plasma es de 2 a 8 hrs. (promedio de una 3 hrs). Menos del 15% de una dosis intravenosa se excreta sin cambios en la orina.

Durante la dosificación oral múltiple, los acetiladores lentos - alcanzan mayores concentraciones plasmáticas de hidralazina que los - que acetilan rápidamente la droga. Los pacientes con insuficiencia - renal pueden retener hidralazina, pero la cinética exacta de eliminación de la droga en los pacientes sanos y enfermos es desconocida. El abundante metabolismo de primera pasada de la hidralazina sugiere que puede haber alteraciones de biodisponibilidad y menor depuración de - la droga en los pacientes con cirrosis hepática. Por ahora no hay - datos que respalden o nieguen esto.

TOXIDAD Y PRECAUCIONES.

La incidencia de efectos indeseables en el tratamiento con hidralazina es elevada. Cefalea, palpitaciones, anorexia, náuseas y sudoración son comunes. Congestión nasal, rubor, lagrimeo conjuntivitis, - parestesias, edema, temblores y calambres musculares son menos frecuentes. Los efectos secundarios son menos frecuentes y severos cuando la dosis se aumenta lentamente, y la tolerancia a los mismos puede desarrollarse con la administración continuada. Fiebre, urticaria, erupción cutánea, polineuritis, hemorragia gastrointestinal, anemia y - pancitopenia son raras, pero exigen la suspensión del tratamiento con hidralazina. Las neuropatías periféricas se han corregido con pirodina (Raskin y Fishman 1965). La estimulación miocárdica asociada con

la administración de hidralazina puede producir ataques de angina y cambios del ECT, característicos de isquemia del miocardio. La droga debe usarse con prudencia en pacientes con cardiopatía isquémica. - No es sorprendente que muchos de los efectos indeseables pueda prevenirse con la administración simultánea de un antagonista beta-adrenérgico. El propranolol, por ejemplo, es un agente hipotensivo aditivo - con la hidralazina para producir una reducción adecuada de la presión arterial. Además el boqueo beta-adrenérgico por se limita la respuesta cardiovascular refleja a la hidralazina.

Un síndrome tipo lupus inducido por la droga existe en un 10 a 20% de los pacientes que reciben terapia prolongada con hidralazina en dosis mayores de 400 mg. por día. Este síndrome también puede producirse con dosis de 200 mg. por día o menos, aunque los mecanismos no están aclarados, al parecer en consecuencia de una compleja interacción de factores genéticos, fisiopatológicos y posiblemente otros (Alarcón-Segovia 1976). El síndrome se produce casi exclusivamente - en caucásianos que son acetiladores lentos. Como el Síndrome lúpico es reversible (Perry, 1973), parece razonable usar dosis de hidralazina mayores de 200 mg. por día si son necesarios, particularmente - en negros y caucásianos que son acetiladores rápidos. Incluso en acetiladores lentos las dosis mayores pueden usarse si los pacientes se siguen de cerca para observar posibles síntomas de lupus inducido - por la hidralazina.

USO TERAPEUTICO.

A pesar de que la hidralazina se conoce y se usa desde principios de la década de 1950, la droga se ha hecho popular para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión sólo en los últimos años - Es ya evidente que los problemas anteriores de aparente falta de eficacia de la hidralazina se debían a la activación refleja, inducida por la droga, del sistema nervioso simpático. Cuando la droga se usa sola, la mayor actividad simpática no sólo se opone a sus efectos - antihipertensivos sino que también explica muchos de los efectos desfavorables de la droga. El uso de la hidralazina se ha mejorado con la administración simultánea de un inhibidos del sistema nervioso - beta-adrenérgico, impidiendo así la taquicardia y la mayor secreción de renina. Cuando se usa junto con una tiazida y una droga bloqueadora beta-adrenérgica, la hidralazina es efectiva en pequeñas dosis - durante largos periodos, y no causa a menudo los síntomas que antes limitaron su uso. En una parte posterior de este capítulo presentamos una información adicional sobre el uso de hidralazina en la hipertensión esencial.

FARMACOLOGIA DEL DEHIDROBENZOPERIDOL.

A la luz de los nuevos conocimientos en farmacología y en la búsqueda de otros fármacos, con más potencia y menos efectos indeseables, se logró sintetizar a partir de la butirofenonas el droperidol. El cual es un poderoso neuroléptico.

Desde su aparición inicial al descubrirse en Bélgica, se demostró que a pesar de ser químicamente muy parecido a la Clorpromacina, el Droperidol es una droga con un poderoso índice de antagonismo a los adrenergicos (adrenalina y noradrenalina), los cual le confiere efecto vasopléjico aún en situaciones tan terribles como la preeclampsia o el estado de choque, con índices de toxicidad poco importantes aún a dosis elevadas. Hemos de puntualizar de manera objetiva sus efectos químicofarmacocinéticos, farmacodinámicos, etc., en los siguientes párrafos.

Estructura química.

Es el resultado de la asociación de un núcleo butirofenona (núcleo fenil al cual se une una cadena de propileno), y de un núcleo piperidil no o piperacino. Este último sería en gran parte responsable a la actividad central.

Farmacocinética.

Es posible la absorción digestiva. El haloperidol por esta vía de introducción, tiene un promedio de vida que varía entre las 12 y 20 hrs. Cuando el droperidol se inyecta por vía intravenosa, la acción se manifiesta en 3 minutos, el máximo se alcanza al cabo de 10 minutos: la acción dura 3-4 hrs. El promedio de vía dura 2 hrs. El metabolismo se produce esencialmente a nivel hepático. La N-dealquilación oxidativa es la vía importante del catabolismo del haloperidol. Para el droperidol las reacciones de hidrólisis predominan con transformación en imidazolina y en pipiredenol. Es posible la N-dealquilación y conduce a la formación del ácido beta (p-fluoro-benzoil) propiónico después metabolizado en ácido p-fluoro-fenil acético. La eliminación del haloperidol se realiza en las deposiciones. Es urinaria para el droperidol: a las 96 hrs. después de la inyección parenteral el 75% de la dosis está eliminada (menos del 1% en forma no combinada). El 25% restante se elimina por las heces: la mitad en forma no combinada lo que sugiere una eliminación biliar. Los efectos psíquicos de 25 mg. de droperidol todavía son detectables al cabo de 72 hrs.

Farmacodinamia.

Localizaciones y modo de acción. Las butirofenonas se fijan en los pulmones, hígado, riñones, cerebro, aparato digestivo y corazón. A nivel cerebral, la fijación predomina sobre la reticular el cerebelo, las zonas periependimarias y muy poco a nivel de la corteza cerebral. La acción a nivel de la reticular se produce propiamente por medio de una estimulación del núcleo caudal. Como para las fenotiazidas, los efectos sedantes se atribuyen a la inhibición de los receptores noradrenérgicos y los efectos incisivos a la inhibición de los receptores dopaminérgicos.

Efectos sobre el sistema nervioso central. Los efectos atarácicos se manifiestan en el animal por perturbaciones de los tests de comportamiento. El comportamiento espontáneo se ve modificado en el sentido de una disminución de la motilidad de la curiosidad y de la agilidad. Los reflejos condicionados son inhibidos por el droperidol, que es el más fuerte inhibidor conocido en el perro (15 veces más que el haloperidol y 200 veces más que la clorpromazina). El comportamiento provocado se ve modificado con disminución de la combatividad y de la agresividad de los animales agrupados sometidos a una estimulación nociceptiva. En el hombre, la sedación de la tensión emocional es intensa. Existe un estado de indiferencia al entorno. Las facultades intelectuales están perturbadas en partículas las que tienen relación con las asociaciones de palabras pero la eficacia para resolver los problemas matemáticos no está modificada. Los efectos atarácicos del benperidol son iguales a los del droperidol. Los de la fluanisona y del haloperidol son inferiores. El trifluoperidol está prácticamente desprovisto de ellos.

Los efectos antipsicóticos se manifiestan por propiedades antiatúcticas, antimaniacas. Los más potentes son el haloperidol y el trifluoperidol.

Los efectos anticonvulsivantes se encuentran en el animal con inhibición de crisis inducidas por la triptamina.

Los efectos hipnóticos verdaderos no existen. La percepción de los estímulos sensoriales está conservada a las dosis terapéuticas. Solamente la intoxicación produce un coma.

Existen efectos analgésicos poco importantes.

A nivel del hipotálamo las propiedades hipotermiantes por perturbación de la termoregulación son débiles comparadas con las fenotiazinas. El droperidol es 5 veces menos activo que el haloperidol.

Los efectos límbicos son los de todos los antipsicóticos con bloqueo de los receptores dopaminérgicos.

Efectos antieméticos: en el perro los vómitos inducidos por la apomorfina (agonista de los receptores dopaminérgicos) están suprimidas en el hombre se encuentran estos efectos (en particular inhiben los vómitos morfínicos). El haloperidol posee la actividad más potente.

Efectos sobre la electrofisiología y el electroencefalograma.

A nivel del tronco cerebral la respuesta a la estimulación directa está disminuida, sobre todo en la región caudal. En el ratón el umbral de la reacción de despertar solo se eleva débilmente. A nivel hipotalámico hay estimulación de los núcleos supraópticos y paraventriculares. A nivel límbico, el haloperidol no prolonga la intensidad y duración de las posdescargas obtenidas después de la estimulación del hipocampo. A nivel del núcleo caudal existe una acción inhibitoria sobre las funciones del sistema reticular. Esto sería característico de la acción de las butirofenonas. A nivel de la corteza cerebral, en el gato hay reducción en el número y de la duración de los períodos de sueño R.E.M.- En el conejo, la actividad unitaria del área sensorimotora está disminuida por el droperidol y aumentada por el haloperidol (en relación con sus efectos terapéuticos estimulantes). En el hombre se observa disminu-

nución de la frecuencia y aumento de la amplitud de las ondas E.E.G.

A nivel bulbar hay inhibición de la zona quimiosensible.

La circulación cerebral del perro está disminuida en un 50% por el droperidol.

Sobre el sistema extrapiramidal en el animal se produce un síndrome me cataléptico. En el hombre los trastornos evolucionan en el mismo cuadro que los descritos para las fenotiazinas. Se ven fácilmente después de una dosis única y reducida. El droperidol y el trifluoperidol poseen los efectos secundarios extrapiramidales más importantes (solamente la tioproperazina los posee en igual medida). El haloperidol la fluanisona y, sobre todo el benperidol presentan peligros menos importantes.

Efectos sobre el sistema neurovegetativo.

Efectos sobre el sistema simpático: las butirofenonas se comportan como simpaticopléjicos centrales y periféricos. A nivel central, la acción sobre las células de los centros mesencefálicos se traduce por una disminución de la actividad de los centros vasomotores: la hipertensión después de la oclusión de las carótidas está disminuida en el perro por el droperidol a dosis de 250 mg. por Kg. A nivel periférico, el droperidol protege contra el efecto hipertensor de la adrenalina en el ratón y gato. En el perro este efecto puede invertirse de igual modo (liberación de los efectos beta). Los efectos de la estimulación del simpático sobre la circulación y la relajación de la membrana nictante del gato están disminuidos. En todas estas pruebas. El droperidol se revela mucho menos efectivo que la cloropromazina. En el hombre los efectos simpaticopléjicos periféricos del droperidol a dosis clínicas son débiles. Es débil la protección contra las arritmias inducidas por perfusión de adrenalina: la cloropromazina posee efectos muy superiores. En conjunto, la acción simpaticopléjica periférica se hace por bloqueo de los receptores alfa. Se encuentra incontestablemente en el animal, pero a dosis importantes. En el hombre, las propiedades alfa bloqueantes son moderadas, incluso nulas, y sólo se demuestran a dosis fuertes (25 a 50 mg), que son hipotensivas y se acompañan de efectos atarácicos y extrapiramidales importantes. A dosis inferiores a 20 mg, la protección por simpaticoplejía está prácticamente ausente. Solo existen efectos potencializadores sobre los analgésicos morfínicos. Entre las otras butirofenonas, el vempéridol tiene efectos simpaticopléjicos más importantes. El haloperidol y el trifluoperidol tiene menos efectos que el droperidol. No hay efectos beta bloqueantes. A nivel de los receptores dopaminérgicos periféricos, las butirofenonas antagonizan los efectos de la dopamina. Después del tratamiento de los estados de shock por la dopamina, el empleo de estas sustancias esta contraindicado.

Los efectos sobre el sistema parasimpático son débiles y se manifiestan, para el droperidol, por una acción espasmolítica que antagoniza el efecto contracturante de la acetilcolina sobre el duodeno del ratón.

Otros efectos.

Los efectos antihistamínicos son más importantes con el droperidol (que puede oponerse al broncoespasmo histamínico) que con el benperidol y el haloperidol.

Efectos cardiovasculares en el perro el droperidol origina una moderada caída de la tensión de 20 a 40 mmHg (efecto alfabloqueante y relajación de la fibre lisa vascular con caída de las resistencia periféricas). La frecuencia cardíaca puede estar ligeramente aumentada. En el hombre existe una gran estabilidad cardiovascular con una ligera hipotensión con el droperidol, y un aumento moderado de la frecuencia cardíaca. En cirugía cardíaca ha sido encontrada una acción antiaritmica por alargamiento del período refractario absoluto. No hay modificaciones en el electrocardiograma.

Los efectos antishock del droperidol son claros en el ratón, protegiéndolo contra el shock traumático (tambor rotativo de Noble y Collip).

A dosis de 0.08 mg. por kg. es 16 veces más activo que la clorpromazina.

Los efectos respiratorios son moderados. El droperidol a dosis débiles origina un aumento del flujo ventilatorio por un minuto y, a dosis fuertes (4 mg. por kg). un descenso de la frecuencia respiratoria.

Los efectos digestivos son poco importantes con una débil acción de relajamiento del esfínter de Oddi en el cobayo. La acción protectora en relación con la úlcera de compresión no es regular.

A nivel ocular, no se encuentra acción sobre la motricidad intrínseca.

A nivel renal por su acción inhibidora sobre los receptores dopamínicos, las butirofenonas antagonizan la vasodilatación renal, el aumento de la filtración glomerular y de la natriuresis inducidas por la dopamina.

A nivel de la función neuromuscular, el droperidol disminuye los efectos de la d.tubocurarina en una cuarta parte.

Los efectos metabólicos se parecen a los de las fenotiazinas.

Por otra parte, las butirofenonas inhiben los procesos respiratorios mitocondriales con una disminución en el consumo de O_2 y de la producción de CO_2 a nivel de cortes de cerebro de ratón.

Efectos secundario e intoxicación.

Los efectos secundarios son sialorrea, fenómenos cenestopáticos, manifestaciones extrapiramidales hasta verdaderos síndromes parkinsonianos. Las manifestaciones de tipo neurovegetativo son raras. Los efectos endocrinos se parecen a los de las fenotiazinas. El síndrome maligno es raro.

La toxicidad aguda es muy débil en el animal y el índice terapéutico es de menos de 13 000 para el droperidol. En el hombre la intoxicación aguda da un cuadro parecido al observado para las fenotiazinas. Pueden predominar las manifestaciones discinéticas (crisis motoras, síndrome hiperkinético). La dosis tóxica del haloperidol es de 0.05 g y la

del benperidol es de 0.02g. La toxicidad crónica es débil.

Interferencia medicamentosa.

Las butirofenonas comparten las interferencias medicamentosas de las fenotiazidas. Además el haloperidol disminuye la acción anticoagulante de la fenindiona y potencializa los efectos de los anticonvulsivantes. El droperidol antagoniza parcialmente la depresión respiratoria de los analgésicos centrales salvo los del fentanil, que se vería potencializado (en el ratón).

PROCEDIMIENTOS

MATERIAL Y METODOS.

A) MATERIAL.

El presente estudio de investigación, se realizó en el Hospital "Fernando Quiroz" del ISSSTE, contando con el apoyo y colaboración de las autoridades, médicos de base, médicos residentes y personal de enfermería del Área de Unidad Toco-Quirúrgica (UTQ).

El área física fue la UTQ y área de hospitalización de Obstetricia, en donde se captó a las pacientes con Hipertensión inducida por el embarazo (HIPE) o con Hipertensión asociada al embarazo (HAE).

La medición de la TA se efectuó con un esfigmomanómetro nuevo, calibrado, únicamente empleado para este estudio, cuantas veces fuera necesario.

Los medicamentos utilizados fueron: 1) Droperidol (como ya se ha indicado en notas previas, en una butirofenona con propiedades neurolepticas, capaz de abrir la micro-circulación con un efecto tipo bloqueo alfa a dosis de 5 mg. I.V. cada 4 hrs.), 2) Hidralazina (ampliamente utilizada en el manejo de HIPE, contando en nuestro país únicamente con la presentación oral, administrándose a dosis de 50 mg. cada 4 hrs.), 3) Flunitrazepam (tranquilizante utilizado a dosis de 5 mg. I.V. al ingreso en ambos grupos).

El estudio se realizó durante los meses de 1º de Marzo a Noviembre 30 de 1986, en pacientes ingresada a UTQ portadoras de HIPE o HAE, sometiéndolas a Rutina de paciente con HIPE y sin límite de edad. El total de pacientes estudiadas es de 40, divididas en dos grupos, de 20 pacientes cada uno asignados aleatoriamente.

Se utilizarán además catéter central, sonda foley, jeringas, rastrillo, navajas para rasurar, punzocat, equipos para venoclisis y otros materiales menores.

B) METODO

El manejo clínico del paciente, aplicada en ambos grupos de estudio fué similar, principalmente en la rutina de manejo inicial, donde se aplican los métodos generales a toda paciente de alto riesgo con HIPE que ingresa a la UTQ.

Los criterios de inclusión son: Paciente embarazada, con cifras tensionales de distólica por arriba de 100 mm Hg, que no hayan sido sometidas previamente a la administración de fármacos o algún otro manejo médico.

Los criterios de exclusión se aplicarán a toda paciente que presente Eclampsia, manejos previos con hipotensores (incluyendo la Hidralazina), o casos especiales en los que no sea posible aplicar la Rutina de Manejo para paciente con HIPE.

RUTINA DE MANEJO.

- 1.- Ayuno hasta nueva orden
- 2.- Tricotomía perineal y abdominal
- 3.- Colocación de la paciente en cuarto oscuro
- 4.- Reposo absoluto
- 5.- Posición semifowler
- 6.- Colocación de catéter central
- 7.- Colocación de sonda foley
- 8.- Foco fetal cada 15 min. o monitoreo con tococardiografo
- 9.- Control estricto de líquidos
- 10.- Diuresis horaria.
- 11.- Monitoreo de Presión Venosa Central
- 12.- Puntas nasales de O₂ a 2 lts. por minuto
- 13.- Flunitracepan .5 mg IV dosis única al ingreso
- 14.- Froperidol 5 mg IV cada 4 hrs. ó
Hidralazina 50 mg VO cada 4 hrs.
- 15.- Hidratación intravenosa en base a esquema de Max-Harry -
Weil, utilizando solución glucosada al 5%
- 16.- Curva de TA inicialmente cada 15 min. durante la primera -
hora, después cada 30 min. en la segunda hora y posterior-
mente cada hora o antes en caso necesario.

ESQUEMA DE MAX HARRY WEIL

Se toma la PVC inicial o de base, se pasarán cargas de solución glucosada al 5% a razón de 200 ml' cada 15 min. observando los cambios en la PVC después de cada carga hasta obtener un ascenso por arriba de 2 cm. de H₂O pero menor de 5 cm. A partir de éste momento se iniciarán a pasar cargas de 100 ml de solución cada 15 min., continuando el monitoreo después de cada carga, hasta lograr nuevamente el ascenso por arriba de 2 cm de H₂O pero menos de 5 cm. Se continuaran con cargas de 50 ml. de solución en caso de que la paciente no observe un buen estado de hidratación con déficit de volúmen circulante valorado en la diuresis, temperatura dista, llenado capilar, frecuencia cardíaca e hidratación de mucosas. Se vigilara estrechamente los campos pulmonares principalmente en el área basal a fin de descartar la presencia de estertores alveolares o bien determinar falla de bomba cardíaca. Generalmente se observa que se estabiliza la PVC y el estado hemodinámico de las pacientes en las primera 3 a 4 hrs., manejando como promedio 800 a 1200 ml. de solución cada hora.

POBLACION

Las pacientes podrán ser captadas en el consultorio de consulta externa de ginecología y obstetricia, admisión de UTW, y área de hospitalización de obstetricia, al momento de tomar signos vitales se determinará a partir de sus cifras tensionales y su estado clínico general su ingreso al estudio y se someterán a Rutina de Manejo de pacientes con HIPE.

METODO

En el área de admisión se contará con un cartabón que contiene los lineamientos de dicha Rutina, distribuyendo los casos captados aleatoriamente para el grupo de Drogados y para el grupo con Hidralazina, Se anexará a la hoja de admisión una hoja para la curva de TA, además de los registros para PVC y control de líquidos.

La paciente en el área de labor se vigilará estrechamente con el fin de monitorizar sus signos vitales, así como los parámetros ampliamente mencionados, incluyendo el monitoreo fetal.

En cuanto las condiciones hemodinámicas de la paciente lo permitan, principalmente en embarazos de más de 32 semanas, se programará a la paciente para operación cesárea, previo acuerdo con el equipo de Pediatría.

En caso de que se detecte SFA (Sufrimiento fetal agudo), se efectuará la interrupción del embarazo a la brevedad posible, obviamente por medio de Operación Césarea. De igual manera si la paciente presenta agravamiento de su estado general, se interrumpirá el embarazo y se valorará su posterior ingreso a UCI.

GRUPOS DE ESTUDIO

El manejo farmacológico es muy específico en cada grupo, tomando en cuenta la dosis correspondiente a cada medicamento, su tiempo de latencia, vida media, farmacocinética, farmacodinámica y momento de mayor efecto. De sobra está decir que la Hidralazina se maneja por vía diferentes al Droperidol, para analizar los momentos de mayor efecto siendo realmente éste el objetivo del estudio.

GRUPO I

En este grupo el procedimiento de manejo:

- A) Administración por vía oral 50 mg. de Hidralazina al ingreso de la paciente.
- B) Rutina de manejo de paciente con HIPE.
- C) La dosis subsecuente de hidralazina es de 50 mg. cada 4 hrs. Si se logra la estabilización de la TA en la segunda dosis se espaciara a - 50 mg. cada 6 hrs.
- D) Una vez lograda la estabilización hemodinámica de la paciente, se valorara la interrupción del embarazo por vía abdominal, principalmente en gestaciones de más de 32 semanas con productos vivos.
- E) Se valorará el estado del neonato al momento del nacimiento y durante las primeras 24 hrs. para determinar una posible acción medicamentosa.

GRUPO II

En este grupo el manejo general es el siguiente:

- A) Administración de 5 mg. (2 ml) de Droperidol intravenoso al ingreso de la paciente.
- B) Rutina de paciente con HIPE
- C) La dosis de Droperidol se repite a las 4 hrs. y posteriormente se dara 2.5 mg. IV (1 ml) sólo en caso necesario.
- D) Una vez lograda la estabilización hemodinámica de la paciente, se valorara la interrupción del embarazo por vía abdominal preferente - en los productos de más de 32 semanas de gestación que estén vivos.
- E) Se valorará el estado del neonato al momento del nacimiento y durante las primeras 24 hrs. para determinar una posible acción medicamentosa.

RESULTADOS

RESULTADOS DEL GRUPO I
PACIENTES MANEJADOS CON HIDRALAZINA

Nº	CASO	INGRESO*	15'	30'	60'
1		140/110	140/120	140/110	130/110
2		140/100	140/100	130/100	130/100
3		150/110	150/100	140/100	130/95
4		170/120	170/120	160/120	150/110
5		140/105	140/100	135/100	130/95
6		130/100	130/100	130/100	130/95
7		140/100	140/110	135/100	135/100
8		135/100	135/105	135/100	130/95
9		140/110	145/120	140/105	135/105
10		145/105	140/100	140/100	135/95
11		140/110	140/100	140/100	135/90
12		130/100	130/100	130/100	125/90
13		150/100	150/110	145/105	140/100
14		160/110	155/110	150/105	140/105
15		170/120	170/120	170/120	165/115
16		150/115	150/115	150/100	146/100
17		150/120	150/120	150/120	145/120
18		190/140**	190/140	180/140	170/130
19		130/105	130/100	130/100	130/95
20		180/130	180/135	170/130	160/120

*Se administro la primera dosis de Hidralazina después de la toma de TA.

**Obito

RESULTADOS DEL GRUPO I
PACIENTES MANEJADOS CON HIDRALAZINA

N° CASO	INGRESO	4 hrs. *	6 hrs.	8 hrs.
1	140/110	130/ 95	130/ 90	120/ 90
2	140/100	130/ 90	120/ 85	110/ 80
3	150/110	120/ 90	110/ 80	110/ 70
4	170/120	140/100	130/ 95**	120/ 80
5	140/105	130/ 90	130/ 90	110/ 80
6	130/100	125/ 90	115/ 85	100/ 70
7	140/100	120/ 85	110/ 70	100/ 70
8	135/100	130/ 90	120/ 85	110/80
9	140/110	130/ 90	125/ 85	110/ 80
10	145/105	125/ 85	120/ 80	110/ 70
11	140/110	120/ 85	110/ 70	100/ 60
12	130/100	100/ 85	100/ 70	100/ 70
13	150/100	120/ 95	120/ 90	110/ 80
14	160/110	130/ 90	130/ 85	120/ 80
15	170/120	140/100	135/ 90	130/ 80
16	150/115	130/ 95	125/ 90**	120/ 85
17	150/120	140/100***	120/ 70	110/ 70
18	190/140	160/120	140/100	130/ 95
19	130/105	120/ 90	110/ 80	110/ 70
20	180/130	140/ 90	130/ 85	120/ 85

*Se administro la segunda dosis de Hidralazina después de la toma de TA.

** Se intervino quirúrgicamente con taquicardia fetal sog tenida.

***Se intervino por bradicardia fetal.

RESULTADOS DEL GRUPO I
PACIENTES MANEJADOS CON HIDRALAZINA

	EDAD PACIENTE	PARIDAD	EDAD GESTACION	RESOLUCION DEL EMBARZO	APGAR DEL PRODUCTO	EVOLUCION LAS 1 ^{as} 24 HRS. DEL PRODUCTO.
1	32	III II 0 0	36	PARTO 6 hrs.	8-9-9	Taquicardia apnea
2	29	II 0 I 0	38	CESAREA 8 hrs.	8-9-9	Normal
3	30	IV I I I	37	CESAREA 8 hrs.	7-8-8	Normal
4	36**	VI V 0 0	42	CESAREA 6 Hrs.	8-8-9	Taquicardia
5	28	I 0 0 0	38	CESAREA 8 hrs.	7-8-8	Normal
6	20	I 0 0 0	39	CESAREA 8 hrs.	8-8-9	Normal
7	18	II I 0 0	36	CESAREA 8 hrs.	7-7-8	Normal
8	21	I 0 0 0	39	CESAREA 8 hrs.	8-9-9	Normal
9	23	II 0 I 0	38	CESAREA 8 hrs.	8-8-9	Normal
10	27	III I I 0	37	CESAREA 8 hrs.	7-7-8	Normal

** Taquicardia sostenida

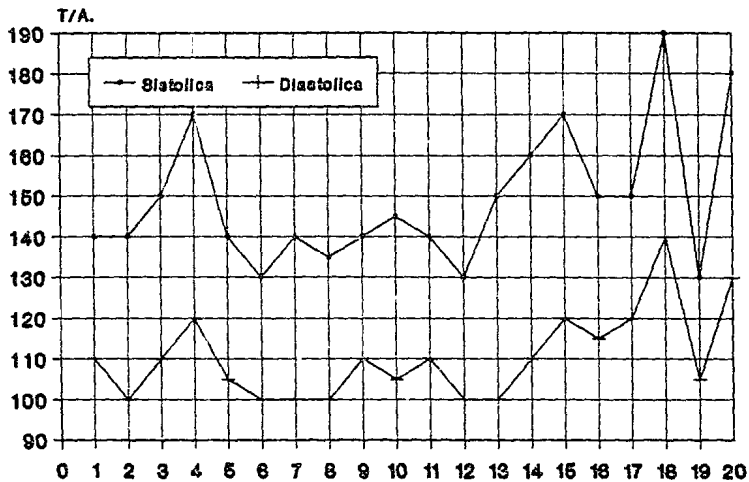
RESULTADOS DEL GRUPO I
PACIENTES MENEJADOS CON HIDRALAZINA

	EDAD PACIENTE	PARIDAD				EDAD GESTACION	RESOLUCION DEL EMBARAZO	APGAR DEL PRODUCTO	EVOLUCION LAS 1 ^{as} 24 HRS. DEL PRODUCTO
		G	P	C	A				
11	25	II	I	O	O	§)	CESAREA 8 hrs.	8-9-9	Normal
12	30	II	I	O	O	37	PARTO 6 hrs.	7-7-8	Taquicardia
13	33	II	II	O	II	39	CESAREA 8 hrs.	8-8-8	Normal
14	31	I	O	O	O	36	CESAREA 8 Hrs.	8-8-9	Normal
15	24	I	O	O	O	37	CESAREA 8 hrs.	7-8-8	Normal
16	33**	I	O	O	O	35	CESAREA 6 hrs.	7-7-7	Malformado y mortinado
17	29*	III	O	I	I	37	CESAREA 4 hrs.	6-7-7	Apnea e hipotermia
18	35	V	IV	O	O	43	PARTO 6 hrs.	CBITO	
19	19	I	O	O	O	33	OBSERVACION		
20	17	I	O	O	O	34	CESAREA 8 hrs.	8-8-8	Hipotermia, taqui cardia, apnea

** Taquicardia sostenida

* Bradicardia fetal.

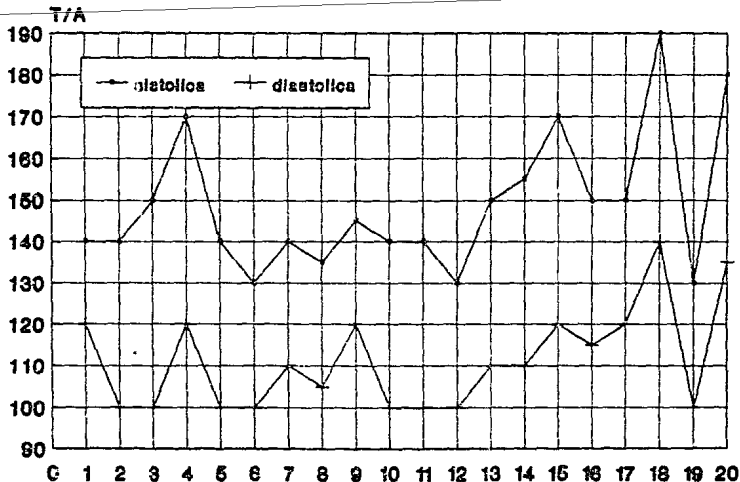
RESULTADOS DEL GRUPO I. PACIENTES MANEJADOS CON HIDRALAZINA



INGRESO.

RESULTADOS DEL GRUPO I

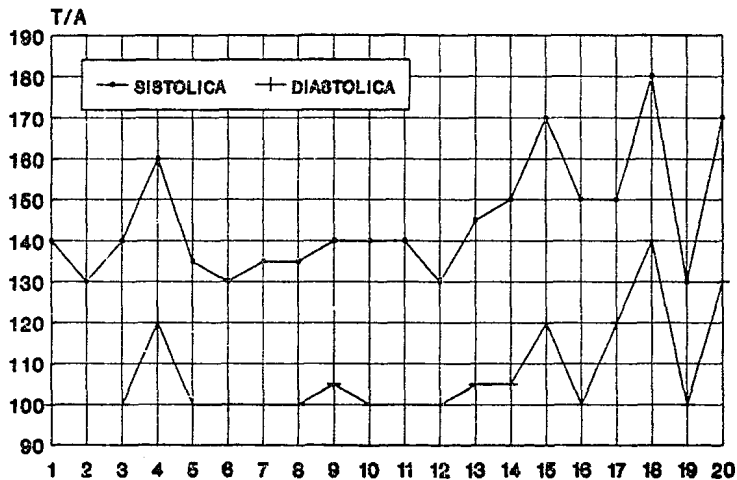
PACIENTES MANEJADOS CON HIDRALAZINA



15 MINUTOS

RESULTADOS DEL GRUPO I

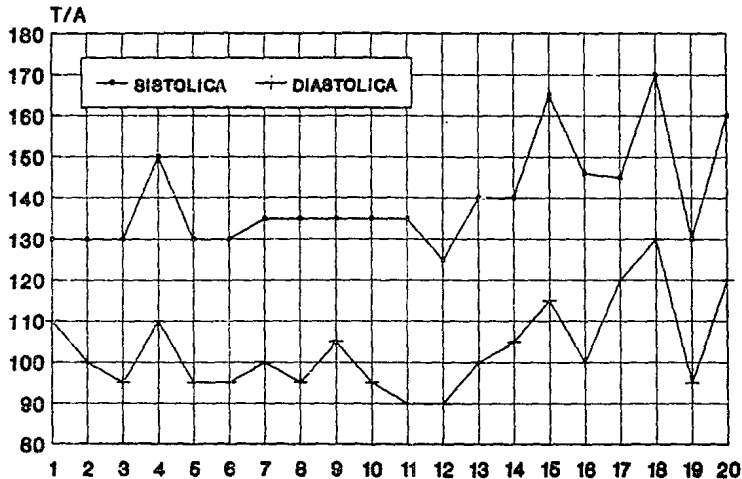
PACIENTES MANEJADOS CON HIDRALAZINA



30 MINUTOS

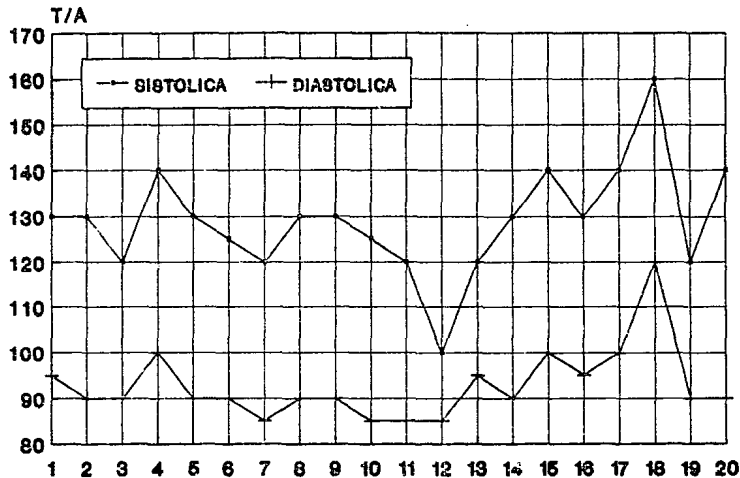
RESULTADOS DEL GRUPO I

PACIENTES MANEJADOS CON HIDRALAZINA



60 MINUTOS.

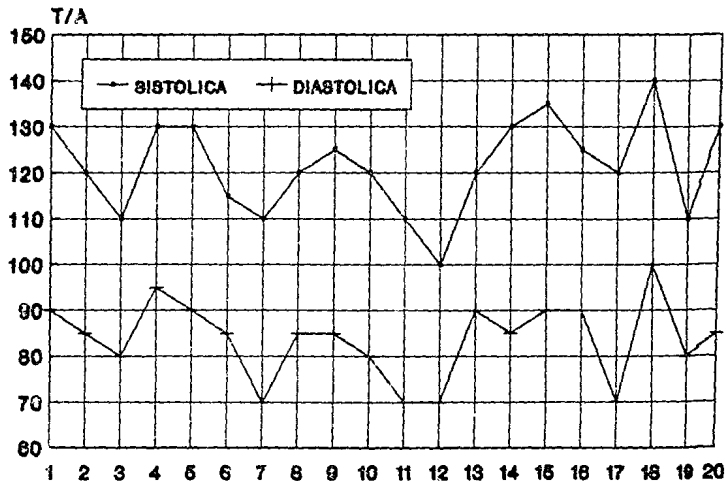
RESULTADOS DEL GRUPO I PACIENTES MANEJADOS CON HIDRALAZINA



4 HORAS.

RESULTADOS DEL GRUPO I

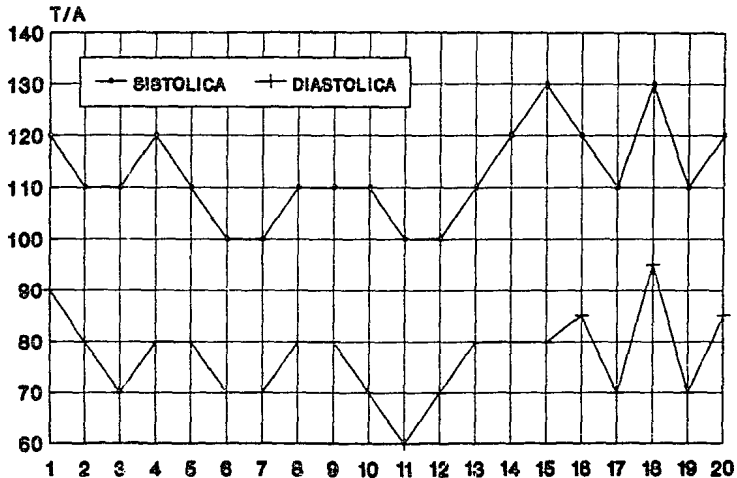
PACIENTES MANEJADOS CON HIDRALAZINA



6 HORAS.

RESULTADOS DEL GRUPO I

PACIENTES MANEJADOS CON HIDRALAZINA



H HORAS.

RESULTADOS DEL GRUPO II
PACIENTES MANEJADOS CON DROPERIDOL

N° CASO	INGRESO *	15'	30'	60'
1	150/110	130/ 95	130/ 90	130/ 90
2	160/115	140/ 90	130/ 85	130/ 85
3	140/100	130/ 95	125/ 85	130/ 80
4	160/120	140/100	130/ 90	125/ 90
5	130/100	120/ 90	110/ 80	110/ 90
6	190/140	170/100	150/ 90	145/ 95
7	140/100	120/ 95	115/ 90	100/ 90
8	170/110	160/100	140/ 90	145/ 90
9	130/105	120/ 90	120/ 85	120/ 85
10	140/110	125/ 80	115/ 80	110/ 80
11	180/125	170/100	140/ 95	135/ 95
12	135/100	130/ 90	125/ 85	125/ 90
13	140/100	120/ 95	110/ 85	100/ 80
14	150/115	135/100	130/ 90	130/ 90
15	190/130**	150/100	130/100	130/ 95
16	140/105	130/ 95	125/ 90	125/ 85
17	150/115	140/100	135/ 90	130/ 85
18	145/110	130/ 95	120/ 85	120/ 70
19	160/120	140/100	130/ 90	125/ 85
20	165/105	140/95	120/ 85	110/ 80

* Se administro 1^a. dosis de Droperidol antes de la toma de T.A.
 ** Obito de ingreso.

RESULTADOS DEL GRUPO II
PACIENTES MANEJADOS CON DROPERIDOL

No.	CASO	INGRESO	4 hrs.	6 hrs.	8 hrs.
1		150/110	130/ 90	125/ 85	120/ 80
2		160/115	130/ 90	120/ 80	120/ 80
3		140/100	130/ 95	125/ 80	110/ 70
4		160/120	125/ 85	120/ 75	120/ 75
5		130/100	120/ 90	110/ 70	110/ 70
6		190/140	140/ 90	130/ 85***	125/ 80
7		140/100	110/ 90	100/ 85	100/ 80
8		170/110	130/ 90	120/ 80	120/ 80
9		130/105	135/ 90	110/ 85	110/ 80
10		140/100	120/ 85	100/ 70	100/ 60
11		180/125	140/ 90**	120/ 90	110/ 80
12		135/100	130/ 95	125/ 90	120/ 85
13		140/100	110/ 90	120/ 80	120/ 80
14		150/115	140/ 95	130/ 90	130/ 85
15		190/130*	130/ 95	130/ 90	130/ 80
16		140/105	120/ 80	120/ 80	120/ 80
17		150/115	130/ 90	125/ 85	120/ 80
18		145/110	130/ 80	120/ 70	110/ 70
19		160/120	130/ 90**	120/ 80	110/ 70
20		164/105	120/ 85	120/ 80	105/ 80

* Se administro 2a. dosis de Droperidol.

** Obito de ingreso

*** Taquicardia fetal

** Bradicardia fetal.

RESULTADOS DEL GRUPO II
PACIENTES MANEJADOS CON DROPERIDOL

	EDAD PACIENTE	PARIDAD				EDAD GESTACION	RESOLUCION DEL EMBARAZO	APGAR DEL PRODUCTO	EVOLUCION LAS 1 ^{as} . 24 hrs. DEL PRODUCTO
		G	P	C	A				
1	25	II	I	0	0	37	CESAREA 4 Hrs.	7-8-8	Normal
2	29	I	0	0	0	34	CESAREA 4 hrs.	7-7-8	Normal
3	23	I	0	0	0	39	CESAREA 4 hrs.	8-8-9	Normal
4	28	II	0	0	I	38	CESAREA 4 hrs.	8-8-9	Normal
5	19	I	0	0	0	32	OBSERVACION		
6	37*	V	IV	0	0	40	CESAREA 6 hrs.	6-7-7	Normal
7	17	I	0	0	0	39	CESAREA 4 hrs.	8-8-9	Normal
8	23	II	I	0	0	40	CESAREA 4 hrs.	8-9-9	Normal
9	19	I	0	0	0	36	CESAREA 4 hrs.	8-9-9	Normal
10	25	III	II	0	0	39	PARTO 6 hrs.	9-9-9	Normal

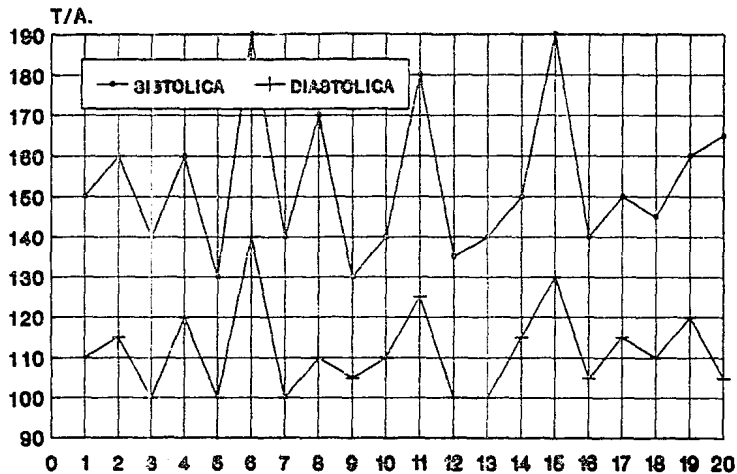
* Taquicardia fetal.

RESULTADOS DEL GRUPO II
PACIENTES MANEJADOS CON DROPERIDOL

	EDAD PACIENTE	PARIDAD				EDAD GESTACION	RESOLUCION DEL EMBARAZO	APGAR DEL PRODUCTO	EVOLUCION LAS 1 ^{as} . 24 hrs. DEL PRODUCTO
		G	P	C	A				
11	34**	IV	II	0	I	41	CESAREA 4 hrs.	8-8-9	Normal
12	26	II	0	I	0	38	CESAREA 4 hrs.	7-8-8	Normal
13	18	I	0	0	0	39	CESAREA 4 hrs.	8-9-9	Normal
14	31	I	0	0	0	39	CESAREA 4 hrs.	9-9-9	Normal
15	32	II	0	0	I	42	PARTO 10 hrs.	obito	
16	22	III	0	0	II	38	CESAREA 4 hrs.	8-8-9	Normal
17	30	V	IV	0	I	40	PARTO 8 hrs.	9-9-9	Normal
18	18	I	0	0	0	37	CESAREA 4 hrs.	7-8-8	Normal
19	33**	III	0	II	0	35	CESAREA 4 hrs.	7-8-8	Hipotermia y apnea transitoria
20	31	I	0	0	0	37	CESAREA 4 hrs.	7-8-8	Normal

** Bradicardia fetal

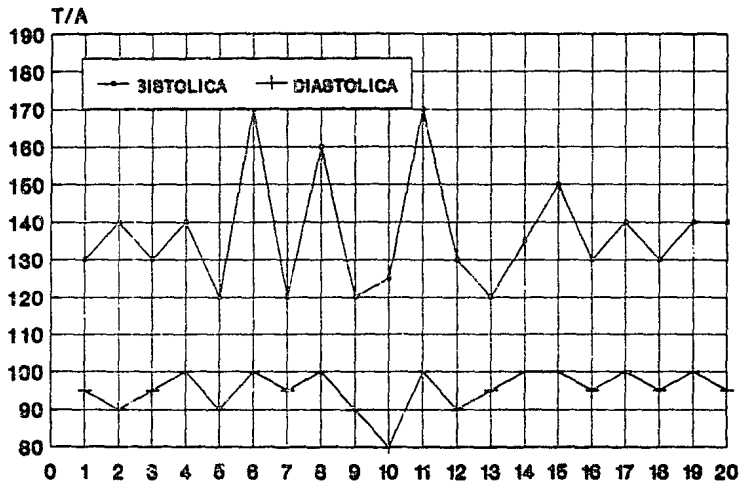
RESULTADOS DEL GRUPO II. PACIENTES MANEJADOS CON DROPERIDOL.



INGRESO

RESULTADOS DEL GRUPO II

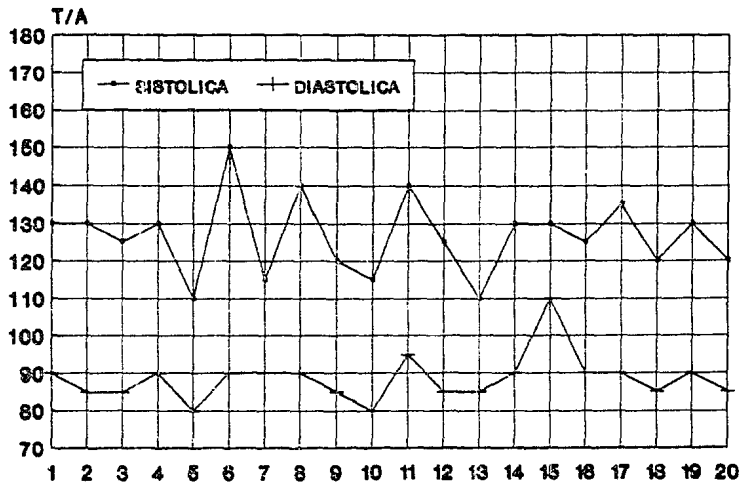
PACIENTES MANEJADOS CON DROPERIDOL



15 MIN

RESULTADOS DEL GRUPO II

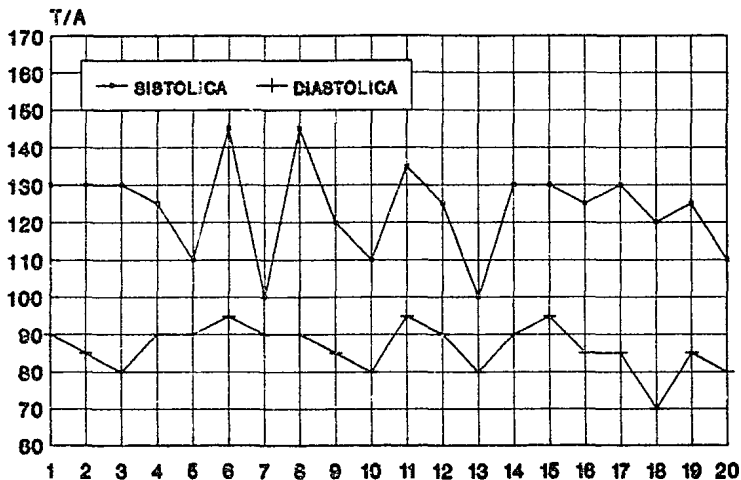
PACIENTES MANEJADOS CON DROPERIDOL.



30 MINUTOS

RESULTADOS DEL GRUPO II

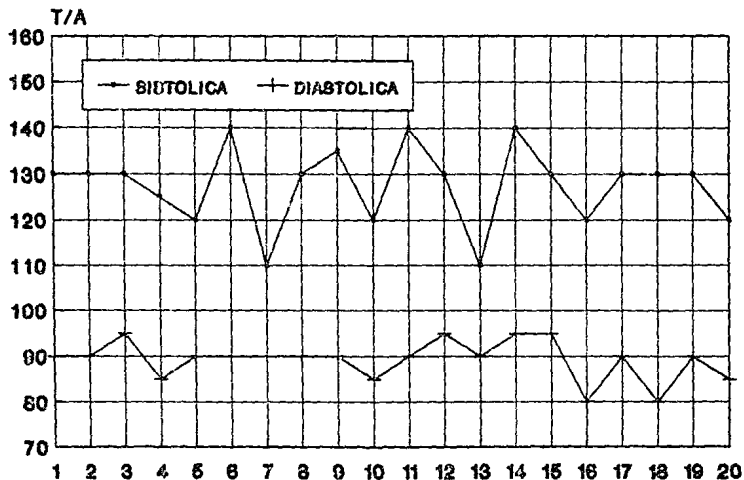
PACIENTES MANEJADOS CON DROPERIDOL



60 MINUTOS.

RESULTADOS DEL GRUPO II

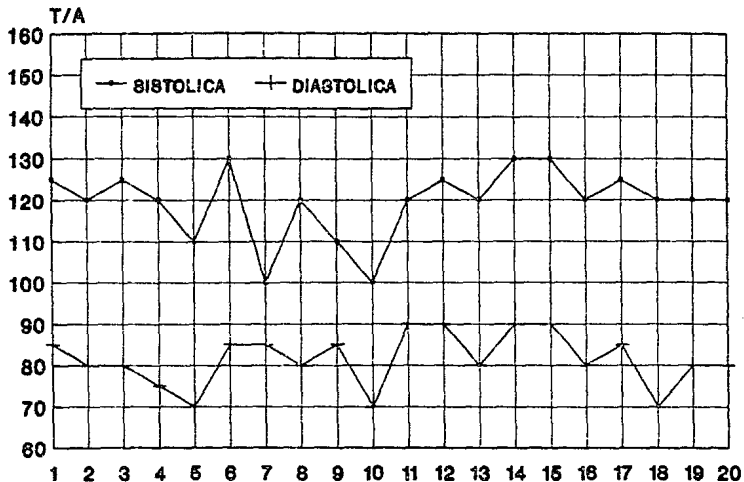
PACIENTES MANEJADOS CON DROPERIDOL



4 HORAS.

RESULTADOS DEL GRUPO II

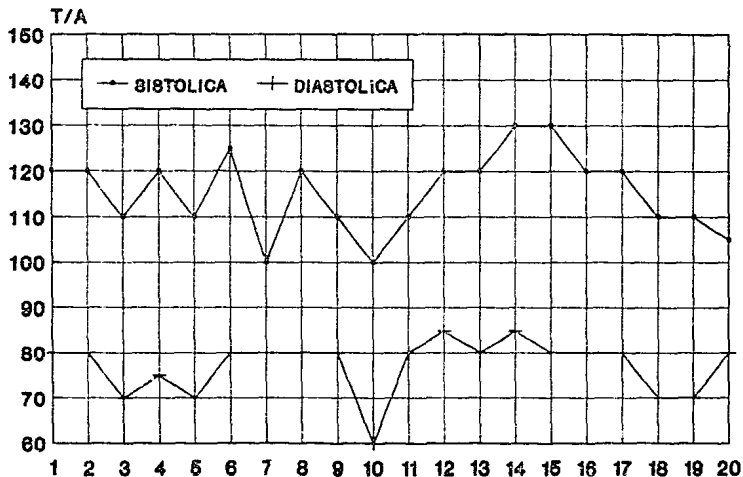
PACIENTES MANEJADOS CON DROPERIDOL



6 HORAS.

RESULTADOS DEL GRUPO II

PACIENTES MANEJADOS CON DROPERIDOL



8 HORAS.

A N A L I S I S D E L O S R E S U L T A D O S

ANALISIS DE LOS RESULTADOS:

GRUPO I

Se observa una modificación en las cifras de la tensión arterial significativa hasta las 4 hrs. de manejo, con una estabilización definitiva a las 8 hrs. de tratamiento.

Se obtuvo un promedio general al ingreso en las cifras tensionales de 149/110.50; a las 4 hrs. fue de 129/92.75 y a las 8 hrs. de tratamiento fue de 112.50/77.25 mmHg.

La cifra tensional más alta al ingreso fue de 190/140 presentada por una mujer de 35 años, múltigesta, múltipara y con Obito, que se estabilizó hasta las 8 hrs. de manejo, con un parto a las 6 hrs.

Dentro de el grupo de las 20 pacientes, como ya se menciona hubo un Obito al ingreso, y en el transcurso del manejo dos productos presentaron taquicardia fetal y un producto curso con bradicardia fetal.

En este grupo se efectuó la resolución del embarazo en 19 pacientes dado que una paciente con 33 semanas de gestación, tuvo buena respuesta al manejo médico, normalizando sus cifras tensionales, con buenas condiciones del producto monitorizado con TTGG y USG, dejándola en observación.

A 13 pacientes (68.4%), se les efectuó operación cesárea a las 8 hrs. con cifras tensionales estables. A 5 pacientes (26.3%) tuvieron resolución del embarazo a las 6 hrs; 3 por vía vaginal y dos por medio de Césarea por taquicardia fetal. Y solo 1 (5.3%) se le efectuó Césarea a las 4 hrs. por bradicardia fetal a pesar de que la TA aún no estaba completamente estable.

Productos del grupo I

Durante la observación de los productos en las primeras 24 hrs. de vida se encontró que en los 18 productos nacidos vivos, no se observó Apgar menor de 6 en ninguno y solo 2 fueron menores de 36 semanas uno nació con malformaciones y presentó mortinato a las 8 hrs. de vida por lo que se excluye del estudio. De los 17 restantes, 12 fueron normales (70.6%), y en 5 de ellos se observó la presencia de taquicardia en 2 (11.8%), taquicardia y apnea en 1 (5.8%), hipotermia, taquicardia y apnea 1 (5.8%), y Apnea e Hipotermia 1 (5.8%), siendo el signo más frecuente la taquicardia que se presentó en 4 de los productos 80% de los afectados y 3 presentaron apnea (60%), y por último 2 con hipotermia (40%).

GRUPO II

Se observa en los resultados que a partir de los primeros 15 min. de manejo inicial existe un descenso de las cifras tensionales, presentando una estabilización total a los 60 min. (1 hr).

Se observo un promedio general de ingreso de las cifras tensionales de 153.25/111.25; a los 15 minutos fue de 137/95.25; a los 60 min. fue de 123.75/86.50; a las 4 hrs. fue de 127.50/89.25 y a las 8 hrs. fue de 116.25/77.25 mmHg.

La cifra tensional más alta al ingreso fue de 190/130 en una mujer de 32 años, nùlipara con 42 semanas de gestación, antecedentes de hipertensión crónica y con Obito al ingreso.

Dentro del grupo de las 20 pacientes además del Obito ya mencionado, dos productos presentaron bradicardia fetal y uno taquicardia sostenida.

En este grupo se efectuó la resolución de 19 de los embarazos y una paciente con 32 semanas de gestación, con cifras tensionales normales a partir de los 30 minutos de ingreso fue trasladada al Hospital - 20 de Noviembre por no contar con Neonatología en el Hospital.

Se les efectuó operación césarea a las 4 hrs., por encontrarse perfectamente estabilizadas a 15 pacientes (78.9%). a 3 pacientes se les dejó evolucionar en trabajo de parto con múltiparidad, en una de ellas presentó el producto taquicardia fetal sostenida efectuándole Césarea a las 6 hrs. Y otra presentó parto espontáneo aproximadamente a las 6 hrs. (10.5%), y la tercera presentó su parto a las 8 hrs. (5.25%). La paciente de embarazo con Obito tuvo su parto a las 10 hrs. (5.2%).

Productos del grupo II

Se obtuvieron 18 productos vivos de los cuales 17 se reportaron normales durante las primeras 24 hrs. de vida (94.4%), y solo uno (5.5%), se encontró con hipotermia y apnea transitoria. No se observaron cifras de Apgar menores de 6 en ninguno de los productos. Y solo dos fueron menores de 36 semanas.

A N A L I S I S E S T A D I S T I C O

Para el análisis estadístico de este estudio se aplican pruebas de tendencia de control promedio y media

Se efectúa la prueba de χ^2 la cual compara la media de dos poblaciones en un cuadro de contingencia y se aplica a un número menor de 30 sujetos en cada población con una fórmula de bondad de ajuste (rango de significancia) que es la siguiente:

$$\chi^2 = \frac{(O - E)^2}{E}$$

Los resultados más significativos se dieron a la hora de administrarse el medicamento en ambos grupos siendo para

HIDRALAZINA $\chi^2 = 3.333$ $p = 0.6$

DROPERIDOL $\chi^2 = 10.8$ $p = 0.001$

DISCUSSION

Si bien es cierto que la Hipertensión Inducida por el Embarazo (HIPE) mejor conocida como Pre-Eclampsia es por hoy uno de los síndromes cuya etiología es de las más controvertidas ya que son múltiples los factores desencadenantes; es muy importante que el Gineco-obstetra tenga alternativas de tratamiento seguras y rápidas para reducir al máximo la morvimortalidad tanto de la madre como del producto, ya que sigue siendo una de las principales causas de muerte materna por las complicaciones que pueden presentarse así como de muerte fetal principalmente por prematuridad, y que eso repercute en población joven con desintegración de la familia cuando la madre muere.

Por lo tanto es un compromiso al de los futuros especialistas el tratar de resolver en forma adecuada y oportuna los problemas que sus pacientes con pre-eclampsia presenten.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

Consideramos que el uso de Droperidol por vía endovenosa es una magnífica alternativa para el manejo de la Hipertensión inducida por el embarazo (pre-eclampsia), ya que su efecto es rápido, observándose buenos resultados desde los primeros minutos de administración y los efectos sobre el producto realmente son mínimos.

Este realmente es un trabajo que intenta despertar inquietudes en los protocolos de manejo de paciente con HIPE y desearía que fuera sea el inicio de muchos otros trabajos a nivel de aplicación farmacológica de nuevos productos de bajo riesgo para la madre y el producto, a un costo muy accesible y de fácil manejo.

Recordemos que la finalidad real de los estudios que se efectúan en las pacientes embarazadas es mejorar su calidad de vida y disminuir en lo posible los riesgos a los que el mismo embarazo las somete.

BIBLIOGRAFIA

B I B L I O G R A F I A.

1. Abdul-Karim R., y Assali, N. S.: Presor response to angiotensin in pregnant and non pregnant womwn. Am. J. Obstet, Gynec., 82,- 246, 1961.
2. Aldjem, S.; Lueck, J., y Brewer, J. I.: Experimental induction of toxemia-like syndrome in pregnant beagle Am.J. Obstet, Gynec, 145, 27, 1983.
3. Annat, G., Raudrant, D.; Chappe, J. Py., y cols; maternal and - fetal plasma renin and dopamine B hydroxylase activities in - toxemic pregnancies. Obste. Gynec, 52, 219, 1978.
4. Annat G., y Thoulon J. M.: Systeme renine-angiotensione et toxémie gravidique J. Gynecol. Obst. Biol. Rep. 9, 42, 1980..
5. Arias F.: Expansion of intravascular volume and fetal outcome - in patients with chronic hypertension and pregnancy. Am. J. - Obstet, Gynec, 123, 610, 1975.
6. Balasch J.; Mirapeix. E.; Borche, L., y cols. Further Evidence against Preeclampsia as an Immune Complex Disease. Obstet Gynec, 58, 435, 1981.
7. Beer, Am' E.: Possible immunologic bases of preclampsia/eclampsia. Semin Perinant, 2, 39, 1978.
8. Beller, F. K, y Schmidt, E. H.: Local and systemic coagulation properties in hipertensive disorders in pregnancy. Clin. Obst.- 4, 563, 1977.
9. Bieas. S., y Rodeck, C. H.: Plasma prolactin levels during pregnancy. Br. J. Obstet, Gynec., 83, 683, 1976.
10. Blekta. M.: Hlavaty, V.; Trukoca, M. y Cols: Volume and whole - blood and absolute amount of serum proteins in the early stage of late toxemia Am. J. Obstet, Gynec, 106, 10, 1970.
11. Bodzenta, A.; Thonson, J. M.; Poller, L., y cols.: Prostacyclin like and kallikrein activity of amniotic fluid in pre-eclampsia Br. J. Obstet. Gynec, 88, 1217, 1981.
12. Bonilla-Musoles, F., y Santonja, J.: Diagnóstico etiológico de - las toxemias Clin Ginecol., 6, 31, 1982.
13. Bonnar, J.; Mc.Gillivray, I, y Symonds, E. M.: Pregnancy Hyper-tensión M.T.P. Press, Lancaster, 1980.

14. Bonnar, J.; McNichol, G.P. y Douglas, A.S.; Coagulation and -fibrinolytic system in pre-eclampsia and eclampsia, Br. Med., - J., 2, 12, 1971.
15. Brosens. I.; Robertson, W.B. y Dixon, H. G.: The role of the spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia, Obstet, - Gynecol, Annual, 1.177, 1972.
16. Brosens. I. A.: Morphological changes in the utero-placental - bed in pregnancy hypertension, Clin, Obstet, Gynec, 4, 573, - 1977.
17. Broughton Pipkin, F.: Hunter, J. C; Turner, S.R. y cols: Prostaglandin E2 attenuates the pressor response to Angiotensin II in pregnant subjects but not in non pregnant subjects. Am. J. obstet, Gynecol, 142, 168, 1982.
18. Bussolino, F.; Benedetto, C; Massobrio M. y Camussi G.: Maternal basculas prostacyclin activity in pre-eclampsia, Lancet - 2, 310, 1980.
19. Carreras L. O.: Defryn G.; Van Hotutte E, y cols.: Prostacyclin and pre-eclampsia, Lantet, 1, 442, 1981.
20. Condie R. G.: Plasma Fibrinolytic activity in pregnancy with - particular reference to pre-eclampsia Aust N.Z.J. Obstet, Gyna col, 16, 18, 1976.
21. Cano Sánchez, A: Valoración del estado inmunológico en la hipertensión inducida por el embarazo Acta Gin, 39, 484, 1982.
22. Cano Sánchez A.: Morfología renal en la hipertensión inducida por el embarazo Acta Gin, 39, 474, 1982.
23. Chaudhuri, G; Barone P.: Lianos, E., y cols: Uterine and periph_{er}al blood concentrations of vasodilatador prostacyclins in conscious pregnant rabbits. Am, J. Obstet, Gynecol., 144, 760, 1982.
24. Chesley, L. C: Hypertensive Disorders in Pregnancy, Appleton - Century Crofts, Nueva York, 1978.
25. Dieckman (1937), Citado por Gant, N. F.
26. Downing, I.: Shepherd G. L., y Lewis, P. J.: Reduced prostacyclin production in pre-eclampsia Lancet, 2, 1374, 1980.

27. Dadek, Ch.; Kefalides, A.; Sigzinger, H., y Weber, G.: Reduced umbilical artery prostaglandin formation in complicated pregnancies. *Am. J. Obstet, Gynecol.*, 144, 791. 1982.
28. Davey, D.A., y Macnab, M. F.: Plasma adrenaline, noradrenaline and dopamine in pregnancy hypertension. *Br. J. Obstet, Finaec.*, 88, 611, 1981.
29. Dunlop, W.; Hill, L. M.; Landon, M.J? y cols.: Clinical relevance of coagulation and renal changes in pre-eclampsia, *Lancet* - 2, 346, 1978.
30. Everett, R. B.: Worley, R.J.: McDonald, P.C. y Gant, N. F.; - Effect of prostaglandin synthetase inhibitors on pressor response to angiotensin II in human pregnancy, *J. Clin, Endocr, Metab.* - 46, 1007, 1978.
31. Everett, R. B.,: Worley, R.J.; McDonald, P. C., y Gant, N. F. - modification of vascular responsiveness to angiotensin II in - pregnant women by intravenously infused 5a-dihydroprogesterone, *Am. J. Obstet, Gynec.*, 131, 352, 1978.
32. Everett, R. B.; Worley, R. J.: McDonanld P.C. y Gant, N. F.: - Oral Administat ion of theophiline to modify pressor responsive^tness to angiotensin II in women with pregnancy-induced hyperten^sión, *Am. J. Obstet, Gyner*, 132, 359, 1978.
33. Farquhar, M.: Proceedings of the 10th Annual Conference; the - Nephrotic Syndrome, National Kidney Disease Foundation, Nueva - York, 1959.
34. Ferri, T.E.: Toxemia and Hypertensión. En; Burrow, G. N. y - Ferris, T. E.: Medical Complications During pregnancy, W. B. - Saunders, Filadelfia 1982.
35. Franklin, G. O.; Docd, A. J. Caldwell, B. V., y Speroff, L: The effect of angiotensin II intravenous infusion on plasma renin - activity and prostaglandin A. E., and F. Levels in the uterine vein of the pregnant monkey Prostaglandins 6, 271, 1974.
36. Gallery, E. D. M.: Hunyor, S.N., y Gyery, A.Z.: Plasma volume - contraction: A significant factor in both pregnancy and chronic hipertensión in pregnancy, *G.J. Med*, 48, 593, 1979,
37. Gant, N. F., y Worley, R. J.: Hypertension in pregnancy, Concepts and Management Appleton Century Crofts, Nueva York 1980.
38. Gerretsen, G.: Huisjes, H.J. y Elema, J.D. Morphological changes of spiral arteries in relation to pre-eclampsia and growth retar

- dation. Br. J. Obstet, Gynec, 88, 876, 1981.
39. Gil Martinez, F.: Estudio de los niveles de prolactina en la gestación tesis Doctoral. Murcia 1983.
 40. Goodlin, R.C.; Care of the fetus, Masson, Nueva York 1979.
 41. Goodman. R. F.; Killan, O, O; Brash, A.R. y cols: Prostacyclin - production during pregnancy, Comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. Am. J. - Obstet. Gynec, 142, 817, 1982.
 42. Gow, L.; Campbell, D.M. y Ogston, D: Blood levels of proteinase inhibitors in pre-eclampsia, Br. J. Obstet, Gynec, 90, 950, 1983.
 43. Griffin, J. F.T., y Wilson, E.W., ñ Lymphocyte responses to phytohaemagglutinin in pre-eclampsia patients. Lancet 2, 136, 1979.
 44. Hamberg, M.; Tuomo, T.; Svenson, J., y cols.: Formation and - action of prostacyclin in isolated human umbilical artery, Acta Physiol, Scand, 106, 289, 1979.
 45. Henderson, Citado por Fuchs, F., y Klopper, A.: Endocrinology of pregnancy, Harper and Row, Hagerstown. 1983.
 46. Hiller, K., y Smith, M. D.: Prostaglandin E and F. concentrations in placentae of normal, hypertensive and pre-eclamptic patients. Br. J. Obstet, Gynec, 88, 274, 1971.
 47. Howie, P. W.; Prentice, C.R.M. y McNichol, G.P.: Coagulation, - Fibrinolysis, and platelet function in pre-eclampsia, essential hypertension and placental insufficiency. Br. J. Obstet, Gynec, - 78, 992, 1971.
 - 47a. Howie, P.W.; The Haemostatic Mechanisms in Pre-eclampsia, Clint Obst. Gynecol, 4, 595, 1977.
 48. Ho Yuen, B., Cannon, W.; Wooley, S. y Charles, E.: Maternal - plasma and amniotic fluid prolactin levels in normal and hypertensive pregnancies, Br. J. Obstet, Gynec, 85, 293, 1978.
 49. Jenkins, D.M.: Immunological aspects of the pathogenesis of pregnancy Hypertension, Clinic, Obst. Gynecol, 4. 665, 1977.
 50. Jenkins, D. M.: Need, J. A., Scott, J.S. y cols.: Human leucocyte antigens and mixed lymphocyte reaction in severe pre-eclampsia - Br. Med. J., i, 542, 1978.

51. Jenkins, D. M., y Perry, L.A.: Plasma prolactin in pregnancy - induced hypertension, *Br. J. Obstet, Gynec*, 85, 754, 1978.
52. Kaplan Citado por Gant, N.F.
53. Kitzmiller, J.L.: Immunologic approaches to the study of pre - eclampsia *Clin. Obstet, Gynec*, 20, 717, 1977.
54. Kitzmiller, J. L., y Benirschke, K.: Immunofluorescent study - of placental bed vessels in pre-eclampsia of pregnancy, *Am. J, Obstet, Gynec*, 115, 248, 1973.
- 54a. Kitzmiller, L.L.; Watt, N., y Driscoll, S.G.; Decidual arterio pathy in hipertension and diabetes in pregnancy; Immunofluores cent studies. *Am. J. Obst. Gynec*, 141, 773, 1981.
55. Kuhnert, B. R. ; Kuhnert, P.M.: Murray, B. A., y Sokol, R.J.: - Na/K and Mg-ATP ase activity in the placenta and in maternal - and cord erithrocytes of preeclamptic patients, *Am. J. Obstec. Gynec*, 127, 56. 1977.
56. Lambotte, R., y Lecomte, J.: La pathogénie de l'hypertension - gravidique, *J, Gynec, Obst. Biol, Repr.* 9, 33, 1980.
57. Lewis P. J.; Boylan, P.; Friedman, L. A., y cols.: Prostacyclin in pregnancy. *Br. Med, J.*, 280, 1581, 1980.
58. Lindheimer, MD., y Katz, A. I. Kidney function and disease in Pregnancy, Lea & Febiger, Filadelfia, 1977.
59. Lindheimer, M.D., y Katz, A. I.: Pathophysiology of preeclampsia. *Ann. Rev. Med*, 32, 273, 1981.
60. Lueck, J.; Brewer, J. L.; Aladjem, S., y Novotny, M.: Observation of an organism found in patients with gestational tropho- blastic disease and patients with toxemia of pregnancy. *Am. J. Obstet, Gynec*, 145, 15. 1983.
61. MacGiff, J. C., e Iskovitz, H. D.: Prostaglandins and the - Kidne, *Fed, Proc*, 33, 479, 1973.
62. McKillop, C.; Howie complexes in preeclampsia, *Lancet*, 1, 56, 1976.
63. Masson P.L.; Delire, M., y Cambiaso, C.L.: Circulating immune complexes in normal human pregnancy, *Nature*, 266, 542, 1977.

64. Mati, K.K. G.; Mugambi, M.: Odipo, W.S. y Niguli, K.; Prolactin and hypertension. Am. J. Obstet Gynec, 127, 616, 1977.
65. Mendlowitz, M.: Toxemia of pregnancy and eclampsia, Obstet, - Gynec, Surv. 35, 327, 1980.
66. Ned. J. A.; Immunological phenomena in pre-eclamptic toxemia.- Clin Obstet, Gynec, 6, 443, 1979.
67. Omini. Citado por Ferris. T. E.
68. Page, E. W.; On the Pathogenesis of pre-eclampsia and eclampsia Br. J. Obstet Gynec, 79, 893, 1972.
69. Parker. C.R.; Everett, R.B.; Whalley, P.J. Y cols.: Hormone production in the primigravid patient, II-plasma levels of deoxycorticosterone throughout pregnancy or normal women and women who developed pregnancy unduced hypertension. Am. J. Obstet. Gynec, 138, 626, 1980
70. Pedersen, E. B.; Christensen, N. J.: Christensen, P., y cols. - Prostaglandins catecholamines, renin and aldosterone during - hypertensive and normotensive pregnancy, Clin Exper, Hypert, 4, 1453, 1982.
71. Perkins. C. M.; Hancock, K.V.; Cope, G.F. y Lee, M. R.: Urinary dopamine in normal and hypertensive pregnancies, Br. J. Obstet, Gynec, 89, 123, 1982.
72. Petrucco, O. M.: Thompson, N. M.: Lawrence, J. R. y Weldon, M. V.; Immunofluorescent studies in renal biopsies in pre-eclampsia, Br. Med. J. 1. 473, 1974.
73. Petrucco, O.M.: Actiology or pre-eclampsia. En Studd, J.: Progress in Obstetrics and Gynecology. vol. 1. Churchill-Livingstone, Edimburgo 1981.
74. Pritchard, ^A J. A.; Cunningham, F.G. y Mason, R. A.; Coagulation changes in eclampsia: Their frequency and pathogenesis. AM. J. Obstet, Gynec 124, 855, 1976.
75. Puffer, H. W.: Cheek, S. E.; Oakes, G. K.? y cols.: Vasoactive effects of sera from preeclamptic patients Am., J. Obstet, - Gynec, 142, 468, 1982.
76. Raab, Citado por Gant, N. F.

77. Ramana Murthy, P.S.V., y Prema. K.: Plasma dopamine beta hydroxylase activity in pregnancy induced hypertension. Br. J. Obstet.-Gynec, 90, 837, 1983.
78. Remuzzi, G.; Marchesi, D, y Mecca. G.: Reduction of fetal vascular prostacyclin activity in pre-eclampsia, Lancet, 2, 310, 1980.
79. Redman, C. W. G.: Immunological aspects of eclampsia and pre-eclampsia. En Hearn, J.P.: Immunological aspects of reproduction and fertility control. M.T.P. Press, Lancaster, 1980.
80. Redman. C.W.G., y Bonnar, J.: Plasma urate changes in pre-eclampsia Br. Med, J., 1, 484, 1978.
81. Redman C.W.G.: Bonnar, J., y Beilin, L: Early platelet consumption in pre-eclampsia. Br. Med. J., 1, 467, 1978.
82. Redman C.W.G.: Bonnar, J.: Beilin, L., y McNeilly, A.S: Prolactin in hypertensive pregnancy, Br. Med, J, 1, 304, 1975.
83. Redman. C.W.G. Denson K.W. : Beilin, L., y cols; Factor VIII - consumption in preeclampsia. Lancet, 2, 1249, 1977.
84. Robertson, W. B.: Brosens, I, y Dixon. H. G.: The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive - pregnancy, J. Path. Bacteriol, 93, 581. 1967.
85. Sadowsky. E; Weinstein, D: Ben David, M., y Polishuk, W. Z.: - Serum prolactin in normal and pathological pregnancies. Obstet. Gynecol, 50, 559, 1977.
86. Sargent, I. L; Redman, C. W. G. Y Stirrat, G.M.: Maternal cell-mediated immunity in normal and pre-eclamptic pregnancy. Clin. - Exp. Immunol. 50. 601. 1982.
87. Sheehan. H. L. y Lynch, J.B.: Pathology of Toxemia of Pregnancy Longman, Nueva York, 1973.
88. Sheppard, B. L., y Bonnar, J.: The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in pregnancy complicated by fetal growth retardation, Br. J. Obstet Gynecol, 83, 948, 1976.
89. Sheppard, B. L. y Bonnar, J: An ultrastructural study of uteroplacental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation Br. J. Obst. Gynecol, 88,695 1981.

90. Sibai, B. M.; Abdellia, T. N.; Anderson, G. D., y Dilts, P. V. - Plasma volume findings in pregnant women with mild hypertension Therapeutic Considerations. Am. J. Obstet, Gynecol, 145, 539, - 1983.
91. Spargo, B.; McCartney, C.P. y Winemiller, R.: Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. Arch. Pathol. 68, 593, 1959.
92. Spargo, B.; Lictig, C.; Luger, A. M.; Katz, A. I., y Lindheoner, M.D.: The renal lesion in pre-eclampsia. En Lindheimer, M. D.; - Katz, A. I. y Zuzpan, F. P., (dirs). Hypertension in Pregnancy John Wiley & Sons, Nueva York, 1976.
93. Soffronoff, E. C., Kaufman, B. M. y Connaughton, J. F.: Intravascular volume determinations and fetal outcome in hypertensive - disease of pregnancy, Am. J. Obstet. Gynecol. 127, 4. 1977.
94. Speroff, L., y Doriman, G. S.: Prostaglandins and pregnancy - hypertension. Clin Obstet, Gynec, 4. 635, 1977.
95. Stirrat, G. M.: The Immunological System. En Hytten, F., y Chamberlain G. (dirs.): Clinical Physiology in Obstetrics. Blackwell Oxford 1980.
96. Stirrat, G. M.: Recurrent abortion - a review. Br. J. Obstet. - Gynecol, 90, 881, 1983.
97. Stirrat, G' M. Redman. C. W. G., y Levinsky, R. J. Circulating immunw complexes in pre-eclampsia. Br. Med. J., 1. 1450, 1978.
98. Studd Citado por Petrucco. O. M. 1981.
99. Sinderland, C. A.: Naiem, M; Mason, D. Y.: Redman, C. W. G. y Stirrat, G. M.: The expression of major histocompatibility antigens by human chorionic villi. J. Reprod. Immunol, 3, 323, 1981.
100. Sunderland, C.A.: Redman, C.W.G., y Stirrat, G. M.: HLA-A.B.C., are expressed on non villous trophoblast in the early human placenta. J. Immunol. 127, 2614, 1981.
101. Symonds, E. M. (dir.): Hypertensive states in pregnancy, Clinics Obst. Gynec. 4, 3, 1977.
102. Symonds, E. M.: Hypertension in Pregnancy, En Stallworthy, J. y Bourne, G. (dirs): Recent Advances in Obstetrics and Gynaecology vol. 13, Churchill Livingstone, Edimburgo, 1979.

103. Talledo, Citado por Gant, N. F.
104. Tapia, H. R.,; Johnson, C. E. y Strong, C. G.: Renin Angiotensin System in normal and toxemic Pregnancy, *Lancet*, 2, 847, 1972.
105. Terragno. N. A.: Terragno. D. A., y Pacholczyk, D.: Prostaglandins and the Regulation of Uterine blood flow in Pregnancy, *Nature*, 249, 57, 1974.
106. Toder, V.; Blank, M.; Gleicher, N., y cols.: Activity of natural killer cells in normal pregnancy and edema-proteinuria-hypertension gestosis. *Am. J. Obstet. Gynec*, 145, 7, 1983,
107. Tortosa. J.: La agregacion plaquetaria durante el embarazo. Tesis de licenciatura. Facultad de Medicina de Murcia. 1982.
108. Trudinger. Citado por Howie. P. W. 1977.
109. Tunbridge, R. D. G. y Donnal. P.: Plasma noradrenaline in normal pregnancy and in hypertension in late pregnancy. *Br. J. Obst. - Gynec*, 88, 105, 1981.
110. Valenzuela, G.: Harper, M. J. y Hayashi, R. H. Uterine venous, - peripheral venous and radial arterial levels of prostaglandins - E and F ub women with pregnancy-induced hypertension. *Am. J. - Obstet. Gynec*, 145. 11. 1983.
111. Varela Núñez, A.: Etiopatogenia de los Estados hipertensivos y - embarazo Clin, *Ginec*, 6. 17. 1982.
112. Vázquez Escobosa, C.; Pérez Medina R., y Gómez Estrada H.: Circulating Immuno Complexes in Hypertensive disease of Pregnancy, - *Obst. Gynec*, 62, 45, 1983.
113. Venuto. R. C.: O'Donissro. J.: Stein J. H. y Ferris, T. F.: Uterine Prostaglandin E. secretion and Uterine Blood flow in pregnant Rabbit, *J. Clin Invest*. 55, 193, 1975.
114. Vokaer, A.: Facteur participant eventuellement au determinisme de l'hypertension gravidique. *J. Gynec. Obst. Biol. Repr*. 9. 39 1980.
115. Weiner. C. P. y Brandt. J.: Plasma antithrombine III Activity, - Aid in Diagnosis of Preeclampsia Eclampsia *Am. J. Obstet, Gynec*, 142, 275, 1982.

116. Weir, R. J.; Brown, J. J.; Fraser, R., y cols: Plasma Renin, Renin, Substrate, Angiotensin II and Aldosterone in Hypertensive Disease of Pregnancy, Lancet, 1, 291, 1973.
117. Weir, R. J.; Doig, A.; Fraser, R., y cols, studies of the Renin-Angiotensin Aldosterone System, Cortisol, DOC and ADH in normal and hypertensive Pregnancy. En Lindherime, M. D.;-Katz, A. I., y Zuzpan, F. P. (dirs): Hypertension in Pregnancy, John Wiley & Sons, Nueva York. 1976.
118. Whigham, Citado por Howie, P. W. 1977.
119. Yang, S. L.; Kleinman, A. M. y Wei, P. I.: Immunologic aspects of term pregnancy. Toxemia. A. Study of immunoglobulin and complement. Am. J. Obst. Gynec, 122, 727. 1975.
120. Ylikorkala, O; Jouppila, P.; Kirkinen, P., y Viinika, L.; Maternal prostacyclin, thromboxane and placental blood flow. - Am. J. Obstet, Gynec, 145, 730, 1983.
121. Ylikorkala, O.; Kirkinen, P. y Viinika, L: Maternal plasma - Prostacyclin concentration in Pre-eclampsia and other Pregnancy Complication. Br. J. Obst. Gynec 88, 968, 1981.
122. Ylikorkala, O.; Makila, U. M. y Viinika, L; Amniotic fluid - prostacyclin in normal, presclamptic and other complicated pregnancies Am. J. Obst Gynec. 141, 487, 1981.
123. Zeek, P. M. y Assali, N. S.: Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia of pregnancy Am. J. - Clin. Path, 20, 1099, 1950.
124. Zuspan, F. P.: Catecholamines. Their Role in Pregnancy and - Development of Pregnancy-induced Hypertension, J. Reprod Med 23, 143, 1979.