

1996 JUN 20 11:21 AM  
BIBLIOTECA DE LA UNAM

11227

36  
rej

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

PREECLAMPSIA:afección multisistémica,  
controversias etiológicas, fisiopatología y manejo.

T E S I S

QUE PARA OBTENER  
EL TITULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE

M E D I C I N A I N T E R N A

P R E S E N T A :

Dr. CARLOS EDUARDO ARCENIO GARCIA PASTOR

ASESOR DE TESIS  
Dr. HAIKO NELLEN HUMMEL  
Médico adscrito al servicio de  
Medicina Interna del  
Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI.

MEXICO D.F.

1996.

1995  
FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

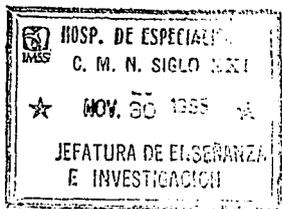
### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

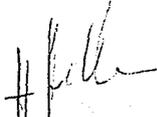
*H. H. C. S. P.*

Vo.Bo. Dr. José Harabe Cherem  
Jefe del Servicio de Medicina  
Interna.

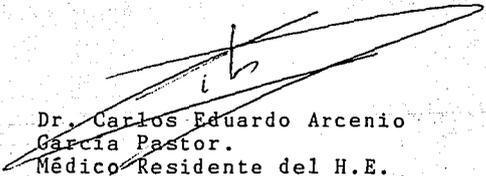


*Wacher*

Vo.Bo. Dr. Niels H. Wacher  
Rodarte.  
Jefe de Enseñanza e Inves-  
tigación.  
H.E. C.M.N. Siglo XXI.



Vo.Bo. Dr. Haiko Nellen  
Hummel.  
Asesor de Tesis.



Dr. Carlos Eduardo Arcenio  
García Pastor.  
Médico Residente del H.E.  
C.M.N. Siglo XXI.

S E D E

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.  
( 001 )

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

MEDICINA INTERNA  
( 0327 )

Para Rebeca y Ruth por el apoyo y  
aliento incondicional de siempre.

Halabe Cherem J., Nellen Hummel H., García Pastor C. **PREECLAMPSIA: afección multisistémica, controversias etiológicas, fisiopatología y manejo.** Hospital de especialidades, C.M.N. Siglo XXI. I.M.S.S México D.F. 1995.

### **INTRODUCCION:**

La preeclampsia, previamente conocida como toxemia del embarazo o hipertensión inducida por el embarazo, es realmente una enfermedad que afecta virtualmente cualquier órgano o sistema. Sus principales características son el ocasionar dos síndromes: el primero de ellos el materno, manifestado por hipertensión, proteinuria y edema, y el segundo, el fetal que se presenta por retardo en el crecimiento intrauterino, sufrimiento e incluso muerte fetal. Su etiología es aun oscura, pero dentro de los avances y comprensión de su fisiopatogenia se ha implicado al endotelio, placenta, productos del metabolismo del ácido araquidónico, componentes de la dieta, factores genéticos, ambientales e inmunológicos. (1,2,3) Su morbimortalidad es importante para el binomio madre/neonato e incluso a nivel fetal. Su epidemiología es característica mostrando predisposición familiar, así como predominancia en primigestas. Dentro de su manejo debe enfatizarse que la terapéutica sólo inci de sobre los rasgos secundarios y sus complicaciones como la hipertensión, el edema, las convulsiones y las alteraciones en la coagulación, sin realmente poder actuar a nivel del origen de la entidad; ya que como se comentó, su etiopatogenia es aun oscura en muchos aspectos. (4,5,6).

La presente revisión trata de conjuntar los conocimientos a la fecha en relación a la etiología, factores predisponentes, daño multisistémico y su correlación clínica, así como delinear algunas concepciones novedosas sobre su fisiopatología y tratamiento, tratando de modificar y controlar no sólo los síntomas y signos derivados, sino incluso prevenirla y mejorar el pronóstico materno y fetal.

Antes de entrar en el terreno de la patología es conveniente, aun cuando no es el objeto de este artículo, recordar algunos de los principales cambios fisiológicos que se dan durante el embarazo normoevolutivo, para así comprender mejor el cuadro preeclámptico.

### **MODIFICACIONES CARDIOVASCULARES EN EL EMBARAZO:**

Desde el primer trimestre del embarazo, aproximadamente a la semana 10 a 15 se incrementa el gasto cardiaco, llegando a su pico máximo de hasta 45% arriba de la mujer no embarazada hacia la semana 20 a 24 de la gestación. Además se acompaña de aumento del volumen sanguíneo de alrededor del 40 al 50% llegando a su punto máximo en la semana 30. Como el volumen plasmático aumenta más que el eritrocitario, ocurre hemodilución y "anemia relativa".

Es importante hacer notar que el aumento en el volumen minuto cardiaco no se acompaña de elevación de la presión arterial, sino realmente de descenso.

Esta disminución en la presión arterial es secundaria a reducción en las resistencias vasculares periféricas, cuya etiología se desconoce, pero se ha señalado muy probablemente sea debida a la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras liberadas por varios órganos y principalmente por el endotelio. La preeclampsia se acompaña de pérdida de esta insensibilidad vascular a los agentes vaso

presores y consecuentemente aumento de la resistencia vascular periférica. (1,6,8,18).

#### **SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA EN EL EMBARAZO NORMAL:**

El embarazo es un estado con altas concentraciones de renina, pero en el que paradójicamente las arterias renales permanecen dilatadas, probablemente porque en forma análoga se sintetizan en el riñón prostaglandinas vasodilatadoras del tipo de la PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>. Estas prostaglandinas a su vez son necesarias ya que son los principales factores para la síntesis de renina y visceversa. Las drogas que inhiben la síntesis de prostaglandinas como indometacina y aspirina a dosis altas disminuyen la secreción renal de prostaglandinas y consecuentemente la liberación de renina. Las drogas como el propranolol al inhibir el sistema simpático también disminuyen indirectamente la producción de renina.

El paso final es la formación de aldosterona, hormona que interviene en la expansión del volumen extracelular. Lo paradójico del estado grávido es que esta expansión de volumen no inhibe la liberación de renina, siendo importante además mencionar que ante concentraciones tan altas de aldosterona, el equilibrio del potasio se mantiene gracias a la progesterona que bloquea al mineralocorticoide a nivel del túbulo renal.

Otra fuente importante de renina es el líquido amniótico, principalmente en forma de "prorrenina" ignorándose si es activa o si en realidad contribuye a la concentración de renina plasmática. En estudios en humanos se encontró mayor concentración de renina en las venas que en las arterias uterinas de pacientes preeclámpticas. Esta enzima podría jugar un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo a nivel utero/placentario, ya que se secreta hacia la circulación al disminuir la perfusión uterina. El sitio de síntesis pudiera ser el corión.

La angiotensina II favorece la liberación de ácido araquidónico, sustrato necesario para la síntesis de prostaglandinas, promoviendo así su producción. Por lo anterior se puede considerar que existe interrelación entre renina, angiotensina, y síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, dependiendo esta del mantenimiento de la insensibilidad vascular a la angiotensina II para lograr estas altas concentraciones. Así fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina comprometen y deterioran la perfusión durante el embarazo. En consecuencia, el embarazo es un estado de resistencia a la angiotensina que requiere una mayor secreción de renina para mantener la presión arterial. Esta insensibilidad se adquiere desde el primer trimestre. En la preeclampsia hay pérdida de esta resistencia y aumento de la sensibilidad vascular a la angiotensina ocasionando hipertensión, disminución de prostaglandinas vasodilatadoras e isquemia uterina y sistémica. (1,9,18).

#### **MODIFICACIONES RENALES EN EL EMBARAZO:**

El índice de filtrado glomerular se eleva en un 50 a 75% y aumenta la depuración de varias sustancias endógenas. Por lo anterior, se encuentra un nivel de creatinina sérica de 0.45mg/dl y de NUS de 8.7+-1.5mg/dl en comparación con 0.67 y 13+-3mg/dl respectivamente en las no gestantes. Así mismo se eleva la depuración de urato, manteniendo un nivel sérico de sólo 3.57+-0.7mg/dl a diferencia de la no embarazada en la que llega a ser de hasta 5 a 6 mg/dl sin patología alguna.

Todos estos valores se ven alterados en la preeclampsia y elevaciones en la creatinina de 0.5 a 1 o en el NUS de 8 a 16 mg/dl indican una disminución en el índice de filtrado glomerular de hasta 50%. También se eleva el ácido úrico y es un sensible indicador de la presencia de preeclampsia, alteración que se debe a disminución en la depuración renal por compromiso a este nivel, por lo niveles por arriba de 5mg/dl indican la presencia de la patología correlacionándose además con la severidad y el pronóstico fetal. En el embarazo normoevolutivo la osmolaridad plasmática al final del mismo es 10mOsm/lt menor que en la no gestante, mientras que la reducción en la concentración de sodio es de 5mEq/lt, considerando secundario a cambios en la liberación de ADH y mayor consumo de agua. La PaCO<sub>2</sub> también desciende hasta 30mmHg en forma secundaria a hiperventilación, consecuentemente se aumenta la excreción renal de bicarbonato, por lo que en una paciente sana es posible encontrar valores de 16 a 20mEq/lt. La hiperventilación se considera en respuesta a factores mecánicos así como por el estímulo directo de la progesterona sobre el centro respiratorio. (1,6,9,18).

#### **COAGULACION EN EL EMBARAZO:**

Se aprecia en forma genérica aumento de los factores de la coagulación y disminución de la actividad fibrinolítica. Se reporta un aumento de los factores de coagulación VII, VIII, X y XIII, así como del fibrinógeno, encontrándose incluso depósitos de fibrina en las paredes de arterias espirales placentarias y en órganos como riñón e hígado en mujeres sin patología alguna; esto se acompaña de disminución progresiva del nivel del plasminógeno. Además de lo anterior, en el embarazo a término, aumenta la habilidad para neutralizar heparina probablemente por el aumento en el factor IV plaquetario, efecto que desaparece después del parto. Debé comentarse que la actividad fibrinolítica disminuye en el embarazo y retorna a lo normal 30 a 60 minutos después del parto. En relación a las plaquetas hay reportes controvertidos indicando algunos que realmente no hay cambios significativos, mientras otros comentan que su número disminuye conforme avanza el embarazo y otros que aumenta su capacidad de aglomeración por contener mayor cantidad de tromboxanos.

En resumen hay hipercoagulabilidad y disminución de la fibrinólisis, fenómenos que desaparecen poco después del parto y que pudieran tomarse como preventivos ante eventuales sangrados en este periodo. El patrón hematológico es uno de los más alterados en la paciente preecláptica, ya que la mayoría muestra datos de coagulopatía de consumo en grado variable así como trombocitopenia de intensidad también variable. (1,7,10,11,18).

#### **LA PLACENTA, FLUJOS Y ARTERIAS ESPIRALES:**

En el embarazo normoevolutivo, como resultado de la invasión trofoblástica, las arterias espirales del espacio intervelloso sufren modificaciones reemplazando el endotelio y el músculo liso vascular por trofoblasto. También se reemplaza la lámina elástica interna por este mismo trofoblasto y por matriz fibrinoide. Por consecuencia el diámetro de las arterias espirales se incrementa en 4 a 6 veces. Estos cambios vasculares se extienden desde el espacio intervelloso hasta el tercio interno del endometrio. Sin embargo estos cambios no se aprecian o son mínimos en la paciente con preeclampsia, además de cursar con estenosis arterial. Esta respuesta se considera secundaria a implantación trofoblástica anor

mal probablemente mediada inmunológicamente.

Los cambios fisiológicos expuestos se completan en el embarazo normal a las 20 a 22 semanas, y se considera pudieran ser al menos en parte los responsables de la falta de respuesta de estas arterio- las deciduales a las sustancias vasopresoras. (2,12).

#### SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS Y FUNCION ENDOTELIAL:

Se piensa que el endotelio podría ser la principal localización en el inicio, amplificación y perpetuación del estado preeclámptico, basado en las múltiples funciones que cumple dentro del embarazo normal. Es el responsable de mantener la integridad vascular, previene la coagulación intravascular, regula la hemostasia y respuestas vasomotoras. El endotelio juega un papel en la síntesis de agentes vasodilatadores, principalmente prostaglandinas y vasoconstrictores, principalmente tromboxanos, así como de inhibidores y activadores de la agregación plaquetaria, procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos.

La síntesis endotelial de PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub> fomenta la vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria, estando aumentada en el embarazo, lo que origina un antagonismo de los vasopresores y disminución de las resistencias periféricas ya que estas prostaglandinas compiten con la angiotensina y adrenalina.

Por lo anterior se ha considerado que el control de las resistencias periféricas depende del equilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras. La síntesis de estas prostaglandinas depende en gran parte de la angiotensina y la renina, por lo que se trata de una retroalimentación positiva. Las drogas que inhiben esta síntesis o a la angiotensina disminuyen el flujo uterino y sistémico al aumentar la sensibilidad a los agentes vasopresores al disminuir la concentración de prostaglandinas.

Otra función indirecta de la PGI<sub>2</sub> es promover la síntesis endotelial de óxido nítrico, potente agente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Este agente proviene de la L-arginina, que disminuye en el embarazo a causa del consumo por los requerimientos fetales y la aminoaciduria propia de la gravidez, razón por la cual la dieta con adecuada cantidad de proteínas es de suma importancia para aportar los substratos básicos para su síntesis.

El embarazo incrementa también el factor de von Willebrand a causa del gran influjo estrogénico, el fibrinógeno y los factores de la coagulación V, VII, VIII, XI, XII y XIII, reduciendo el plasminógeno y la proteína S causando el relativo "estado procoagulante" del embarazo, el cual es preventivo de hemorragias pero puede predisponer a C.I.D.

Otras sustancias sintetizadas a nivel endotelial y con un papel en la gravidez normal y en la preeclampsia son endotelinas y fibronectina, las cuales se piensa sean además marcadores bioquímicos de la presencia de la patología.

Por último debe comentarse que dentro de los múltiples para la prevención de la integridad endotelial se encuentra el llamado "factor activador de prevención de la toxicidad", se trata de la albumina con el punto isoeléctrico de 5.6, punto en el que la albumina adquiere propiedades protectoras, y que lógicamente el principal factor -

para mantenerla en tal punto es una adecuada nutrición de la embarazada, ya que la desnutrición al movilizar depósitos grasos transforma el punto isoelectrico a 4.8 sin capacidad protectora para el endotelio. (1,3,5,13).

#### DETECCION, CLASIFICACION Y DIAGNOSTICO:

La preeclampsia y la eclampsia son las causas más importantes de muerte materna a nivel mundial, lugar que ocupan al menos desde hace 40 años. A causa de que su patogenesis es aun obscura no se cuenta con una prueba diagnóstica aislada específica, por lo que inicialmente deben tomarse los datos clínicos para su diagnóstico. Sin embargo, no son la preeclampsia y la eclampsia las únicas causas de enfermedad hipertensiva del embarazo siendo necesaria una clasificación para su comprensión y manejo. Las clasificaciones más manejadas son las recomendadas por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y por el Grupo de Trabajo de la Hipertensión en el Embarazo de los N.I.H. Estados Unidos las que se basan principalmente en las cifras tensionales:

- A.- Hipertensión crónica: hipertensas conocidas, o elevación mayor a 140/90 antes de la semana 20 en presencia de embarazo normoevolutivo.
- B.- Preeclampsia/Eclampsia: Elevación mayor de 15 mmHg en la diastólica o 30 mmHg en la sistólica en el embarazo temprano, o 140/90 si no hay cifras previas; más proteinuria mayor a 3 g en 24 hrs. y/o edema patológico.
- C.- Preeclampsia sobreimpuesta a hipertensión crónica: Hipertensa conocida en la que después de la semana 20 se presenta edema, proteinuria y descontrol hipertensivo.
- D.- Hipertensión transitoria: elevación de la TA igual que en la preeclampsia, pero sin ningún otro dato, generalmente después del segundo trimestre y más frecuentemente cerca del término o en el puerperio inmediato, generalmente cifras moderadas y no afecta la gestación en forma importante.

Esta clasificación aun cuando muy útil, tiene la desventaja de sobrevalorar las cifras tensionales como principal dato, lo que da como resultado que las pacientes con otros signos de preeclampsia, pero sin hipertensión, son subdiagnosticadas.

El reconocimiento de la complicación preeclámpsica conocida como síndrome de HELLP destaca lo importante que es tener en mente la variación en las manifestaciones y el total de hallazgos que puede presentar la preeclampsia, por lo que un examen de determinación aislados no son suficientes ni satisfactorios y debemos apoyarnos en la determinación de ácido úrico, transaminasas y datos de hemoconcentración, así como tener en cuenta los datos del síndrome fetal de los cuales el más aparente es retardo en el crecimiento de acuerdo a la edad gestacional y datos de sufrimiento fetal. Sin embargo ningún rasgo está consistentemente presente por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico.

La preeclampsia puede iniciar y progresar a varias crisis (hemorragia cerebral, falla renal, falla hepática y ruptura, eclampsia, edema agudo pulmonar, síndrome de HELLP, desprendimiento de retina, C.I.D., desprendimiento de placenta, asfisia y muerte fetal) en menos de 2 semanas por lo que la recomendación rutinaria de revisión

obstétrica cada 4 semanas entre las 20 a 28 semanas de gestación puede ser obsoleta..

Dentro de las diferentes entidades hipertensivas del embarazo, es la preeclampsia/eclampsia la que se asocia con severas complicaciones materno-fetales, en cambio la hipertensión transitoria generalmente no cursa con complicaciones agudas durante la gestación, pero frecuentemente predice recurrencia en la siguiente gestación así como hipertensión sostenida y permanente en etapas posteriores de la vida de las pacientes que la presentan.

En resumen, es erróneo considerar para el diagnóstico que cifras menores a 140/90 son normales en la gestación, por lo que toda elevación mayor a 15mmHg en la presión sistólica o de 30mmHg en la diastólica, así como toda presión arterial mayor a 130/80 en cualquier época del embarazo debé sugerir el diagnóstico, tomando en cuenta que las cifras tensionales que con más frecuencia se encuentran en la gestación oscilan entre los 115/70, con sólo discreta elevación en el tercer trimestre, encontrándose asociación con pérdidas fetales y progresión a preeclampsia con valores mayores a 125/75 antes de las 32 semanas de gestación o 125/85 posteriormente. La preeclampsia es más que una simple hipertensión asociada a el embarazo lo que nos obliga a buscar datos bioquímicos y serológicos que denotan realmente el compromiso y daño sistémico. (1,2,6,14,15).

#### A.- Índices bioquímicos para diagnóstico y severidad;

Por la gran susceptibilidad de la preeclampsia a la C.I.D. pueden encontrarse algunos datos hematológicos:

- A.- Consumo del factor VIII y trombocitopenia que tienen alta correlación con la severidad de la preeclampsia, así como la elevación de los productos líticos de fibrina en el cuadro severo.
- B.- Elevación de las transaminasas (AST) y DHL.
- C.- Aumento de la creatinina sérica y del NUS de 0.5 y 8mg/dl a 1 y 16mg/dl reflejan disminución del 50% en el IFGy deben sugerir preeclampsia severa.
- D.- El ácido úrico, el cual en el embarazo normoevolutivo oscila entre 3.5 a 4 es el primer indicador, de los que fácilmente se tienen a mano que se eleva en la preeclampsia, así niveles mayores de 4.5mg/dl son indicadores de la patología, y si son mayores a 5.5 la enfermedad es severa.  
El nivel de urato es el mejor indicador de severidad y es el que mejor correlaciona con pronóstico y daño renal.
- E.- Proteinuria con valores significativos cuando se encuentra arriba de 500mg/24 hrs., e indicadores de preeclampsia severa con valores arriba de 3g/24 hrs. Siendo el dato que probablemente mejor correlacione con la progresión hacia crisis potencialmente mortales.
- F.- Recientemente se han mencionado sustancias como la fibronectina sintetizada por las células endoteliales lesionadas, la que se encontró que puede aparecer desde 4 hasta 13 semanas antes de que se desarrolle el cuadro clínico, por lo que sería de gran utilidad como examen de detección temprana. Algunos estudios mencionan que serviría como dato distintivo entre las diferentes patologías hipertensivas de la gestación,

ya que la característica elevación en la preeclampsia no se encontró ni en las hipertensas crónicas ni en las pacientes con hipertensión transitoria. (Sensibilidad y especificidad del 95%).

G.- Otros agentes séricos característicos pero que no se utilizan rutinariamente son las determinaciones de prostaglandinas, óxido nítrico, laminina y B-tromboglobulina, así como relaxina y endotelinas, todos estos agentes se encontrarían elevados en el cuadro preeclámpico a excepción del óxido nítrico y las prostaglandinas que disminuyen de forma importante.

Al considerar por último que en esta patología hay pérdida de la resistencia a los agentes vasopresores, angiotensina II principalmente, mediada por prostaglandinas vasodilatadoras, la resistencia se pierde a edades tempranas de la gestación, alrededor de la semana 18 incrementándose la respuesta a los vasopresores, así como acompañándose de relativa hipovolemia. El llamado "Roll Over Test" en las revisiones periódicas puede detectar tempranamente la pérdida de resistencia a la angiotensina, la hipovolemia y predecir la aparición de la hipertensión con semanas de anticipación. (1,2,6,15,16,17,18).

#### **EPIDEMIOLOGIA DE LA PREECLAMPSIA:**

Estos datos muchas veces no son tomados en cuenta, baste recordar que entre los principales indicadores para evaluar los avances en materia de salud y seguridad social de cualquier país se encuentra la esperanza de vida, la mortalidad infantil y la mortalidad materna, indicadores que toman mayor importancia en países en desarrollo. La principal causa específica de mortalidad materna en el país es la preeclampsia cuya tasa de mortalidad en 1974 era de 17.57 - por 100 000 nacidos vivos y en 1981 de 23.26 lo que constituye un incremento absoluto en la tasa de 5.69, y un incremento relativo del 32% en el mismo periodo.

Datos de otros países indican por igual que la principal causa de muerte materna es el cuadro toxémico, así la incidencia en Estados Unidos de Norte América es de 7%, pero en Escocia se han llegado a reportar 24% en primigrávidas y 8% en multíparas.

La enfermedad tiene una frecuencia bimodal siendo más común en las primigrávidas jóvenes y en las multíparas añosas.

Las discordancias en la incidencia reportada sin duda alguna dependen de los diferentes criterios usados para su diagnóstico.

La enfermedad también presenta una asociación familiar existiendo reportes que indican una incidencia del 28% en hijas de madres preeclámpicas.

La presencia de hipertensión crónica aumenta la incidencia de preeclampsia así como la presencia de nefropatía previa.

Se considera que la entidad conocida como hipertensión transitoria del embarazo predice la aparición de hipertensión arterial sistémica en etapas ulteriores. Sin embargo en la preeclampsia aun hay gran controversia en los reportes llegando a mencionarse algunos de ellos que si predisponen hipertensión posteriormente y que la incidencia de esta vasculopatía es del 25% a los 15 años de seguimiento, mientras que otros comentan que el cuadro preeclámpico se asocia con una mayor incidencia de hipertensión ulterior sólo en las multíparas, mientras que en forma contrastante estudios más recientes indican que la verdadera "preeclampsia pura" sin nefropatía ni hipertensión crónica subyacente, debé desaparecer después del par-

to sin dejar ni predisponer a hipertensión ni nefropatías crónicas.

Hay estudios sin embargo que relatan una recidiva de la preeclampsia en un siguiente embarazo de hasta el 25% en las primíparas, pero que asciende hasta 50% en las múltiparas.

Finalmente se comenta que en mujeres con nefropatía subyacente la incidencia de hipertensión sostenida en años posteriores ascendió hasta el 74%, observaciones que sugieren la predisposición de algunas mujeres, por lo general múltiparas y mayores de 30 años a adquirir preeclampsia superpuesta a una nefropatía de fondo y que el cuadro toxémico sólo actuaría desenmascarando una predisposición ya establecida a hipertensión. También se comenta la predisposición a la preeclampsia al contar con patologías como L.E.S. diabetes melitus y otras vasculitis. (1,2,3,19).

### FISIOPATOLOGIA DE LA PREECLAMPSIA:

Antes de comentar sobre la fisiopatología de la entidad es conveniente hacer énfasis sobre una teoría que trata de agrupar los conocimientos a la fecha sobre la regulación de líquidos en la salud y en la enfermedad la que comenta que tal equilibrio depende de la ingesta de sodio y agua así como integridad renal para su eliminación adecuada.

Se mencionan como puntos principales:

A.- Mecanismos aferentes: un incremento en la ingesta de agua y sodio lleva a una expansión del líquido extracelular (LEC) y posterior eliminación renal para regresar el LEC, y principalmente el compartimiento intravascular (LIV), a su volumen original. Sin embargo en cuadros que se acompañan de edema la avidedad renal por sodio y agua continua a pesar de la expansión del LEC, probablemente por falta de adecuado denso de los receptores aferentes volumétricos.

B.- Volumen sanguíneo efectivo: es el volumen en el cual los receptores son capaces de censar y promover la eliminación o retención renal de sodio y agua.

La primera señal aferente es la integridad arterial, factor que se encuentra dañado en la preeclampsia, a través de la cual el riñón regula sus funciones. La segunda señal es la compliance o resistencia arterial por lo que la vasodilatación excesiva es otra causa que indice la retención y el edema, la última señal aferente es el gasto cardíaco que unido a las previas determinan el volumen sanguíneo efectivo.

Por otro lado deben mencionarse los receptores aferentes de volumen que se encuentran en arterias, receptores de "alta presión" principalmente en ventrículo izquierdo, aorta, seno carotídeo y aparato yuxtaglomerular por lo que las arterias serían los principales sensores en el equilibrio hídrico, en contraste con los receptores de "baja presión", como la aurícula derecha.

C.- Mecanismos eferentes: la estimulación de estos receptores de "alta presión" inhibe el tono vagal originando vasoconstricción por activación del sistema renina/angiotensina/aldosterona, liberación de HAD no osmótica y estimulación simpática, sin embargo estos tres mecanismos llevan a mayor retención y edema.

En el embarazo normal la primera señal que lleva a edema fisiológico es la vasodilatación arterial así como el aumento de la sed e ingesta de agua, pero que sin otros agentes mantiene rangos fisiológicos. (16).

Hay algunas discrepancias sobre el patrón hemodinámico en la preeclampsia inicial, sin embargo en la enfermedad severa la característica es la disminución del gasto cardíaco y aumento de las resistencias vasculares periféricas manifestándose por hipertensión arterial, las cifras tensionales sólo rara vez superan los 200mmHg, el encontrar valores sistólicos superiores debié sugerir la presencia de preeclampsia sobre una hipertensión crónica.

Este aumento en las cifras tensionales se debe a incremento en la sensibilidad vascular a los agentes vasopresores endógenos en contraste con la "insensibilidad" propia del embarazo, incluso en el cuadro toxémico los valores de renina y angiotensina están disminuidos contrastando con los altos valores encontrados en la gestación normal, sin embargo aun estas concentraciones disminuidas originan hipertensión importante secundaria a la hipereactividad vascular.

Las causas de esta reactividad incrementada son oscuras, su origen puede encontrarse en las arterias espirales placentarias y -- del espacio intervelloso, las que en el embarazo normal substituyen sus paredes por invasión trofoblástica, pero que sin embargo en la preeclampsia continúan conservando el músculo liso y la substitución de su pared es mínima encontrándose además estenosis importante de hasta el 40% de su luz e isquemia uteroplacentaria y fetal secundaria, teniendo semejanza estas lesiones a las encontradas en el shock hipovolémico, encontrando además que las arterias espirales sufren el fenómeno de "aterosis" en el que se ocluyen y su pared se rodea de placas ateromatosas y células espumosas, lesiones similares a las observadas en el rechazo a injertos. Por lo anterior se considera que las alteraciones preclámpticas pueden ser el resultado de la implantación trofoblástica anómala probablemente originada por alteración inmunológica.

En la fisiopatogenia de las lesiones ateromatosas se ha involucrado el fenómeno de peroxidación lipídica de las lipoproteínas de -- muy baja densidad (VLDL) y la presencia de autoanticuerpos contra estas como probables agentes promotores del daño endotelial, así como pensar que la albumina en su punto isoeléctrico 5.6 puede -- ser un agente protector endotelial contra estas VLDL, pero el cual se perdería o se alteraría por múltiples situaciones entre ellas la desnutrición que llevaría a hipoalbuminemia y disminución del factor protector endotelial así como a disminución de la síntesis de óxido nítrico, potente agente vasodilatador, estos cambios sumados a la isquemia causarían disfunción endotelial importante con pérdida de la capacidad protectora de la integridad vascular, predisposición a la C.I.D., y activación de la coagulación así como a agregación plaquetaria, producción de procoagulantes, vasoconstrictores y mitógenos, datos que se verifican al encontrar franco desequilibrio entre la síntesis de prostaglandinas con función vasodilatadora y antiagregante y aumento en los tromboxanos con papel vasoconstrictor y promotor de la agregación plaquetaria además de consumo y activación de los factores de coagulación, por lo -- que en su fase severa la preeclampsia se ha comparado a el síndrome urémico hemolítico (SUH), y a la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)

El incremento de ciertos agentes en sangre sirve como marcador del daño endotelial, entre ellos aumento del factor de von-Willebrand, fibronéctina, endotelinas y relaxina.

El edema de la preeclampsia se explica además de ser causado por retención hidrosalina, por el aumento en la permeabilidad vascular secundario a lesión difusa con fuga de líquidos y proteínas a espacios virtuales, lo que además ocasiona hemoconcentración sobre el cuadro edematoso y depleción de volumen intravascular, la proteinuria se explicaría por lesión renal tipo "endoteliosis", - alteración de la permeabilidad glomerular, flujo renal, isquemia, y falla renal, la mayoría de las veces sólo transitoria.

Es importante hacer notar que si el cuadro corresponde a una preeclampsia "pura", los cambios patológicos antes mencionados revierten completamente después del parto, no encontrando ninguna alteración en la semana 12 del puerperio, por lo que este cuadro no predispondría realmente a recurrencias ni a vasculopatía ni nefropatías crónicas, sin embargo en los cuadros preeclámpticos sobreagudos a hipertensión crónica, nefropatía, diabetes melitus y otras vasculopatías si se ha encontrado cierta predisposición a lesiones crónicas, recurrencia y mayor dificultad terapéutica que el cuadro "puro". (2,3,5,6,12,15,16,20).

#### PATOGENIA DE LOS PRINCIPALES ORGANOS BLANCO EN LA PREECLAMPSIA:

##### Compromiso renal:

Es el parámetro que mejor correlaciona con la presencia de proteinuria, la que varía desde los 500mg/24 hrs, hasta valores nefróticos.

La biopsia muestra estenosis capilar, vacuolas y depósitos intracelulares con tumefacción endotelial glomerular, lesión conocida como "endoteliosis capilar glomerular", la lesión es generalizada y suele afectar a todos los glomérulos, en cambio la membrana basal no aparece engrosada.

Debe hacerse notar que la hipertensión no es la causa de la patología glomerular.

A las 4 semanas post-parto las alteraciones se resuelven.

Clinicamente se manifiesta por hiperuricemia, oliguria, hiperazotemia y en ocasiones hematuria.

##### Cambios hepáticos:

Clinicamente se detecta elevación de la DHL y AST(TGO), ocasionalmente ictericia.

En la biopsia placas de necrosis y depósitos vasculares de fibrina.

##### Placenta:

Constricción segmentaria de las arterias espirales, necrosis y cambios sugestivos de aterosclerosis y aterosclerosis aguda.

##### Sistema nervioso central:

La causa más frecuente de muerte en la toxemia es la hemorragia cerebral, presente en el 60% de las defunciones.

El edema cerebral es frecuente ante hipertensión maligna, pero en el cuadro preeclámptico es raro que la hipertensión llegue a ser tal como para exceder el nivel de autoregulación del flujo local, por lo que el edema cerebral no es frecuente.

Clinicamente se encuentra excitabilidad manifestada inicialmente por hipereflexia que puede progresar a convulsiones probablemente debidas a isquemia cerebral.

Es probable que las células endoteliales sufran un daño similar observado en los glomérulos con agregación plaquetaria y depósitos de fibrina.

#### Cambios hematológicos:

En la mayoría de pacientes se encuentran evidencias de discreta coagulopatía de consumo, la disminución del factor VII correlaciona con la severidad del cuadro, la trombocitopenia es otro marcador e incluso un estudio demuestra ser uno de los primeros en aparecer, encontrándose tan temprano como en la semana 22 de la gestación en mujeres asintomáticas quienes posteriormente desarrollan preeclampsia, así como encontrar trombocitopenia en los recién nacidos de madres toxémicas.

A nivel sérico y urinario se detecta elevación de los productos lúcticos de fibrina.

Como se piensa que gran parte del daño puede originarse del desequilibrio entre tromboxanos y plaquetas, los fármacos que inhiben específicamente tromboxanos, así como la aspirina a bajas dosis, pueden tener un papel en el tratamiento. (1,3,6).

#### ESPECTRO CLINICO:

La preeclampsia ocurre más frecuentemente en nulíparas, casi siempre después de la semana 20 y generalmente después de la 32. La preeclampsia se caracteriza por hipertensión, proteinuria, edema y en ocasiones alteraciones hepáticas y de coagulación. La eclampsia se caracteriza por el cuadro previo más convulsiones generalizadas.

La aparición temprana, antes de las semanas previamente comentadas orienta a preeclampsia sobreimpuesta a hipertensión crónica o nefropatía, pero la preeclampsia "pura" desarrollada antes de la mitad del embarazo puede presentarse en mujeres con mola hidatidiforme, embarazo gemelar o hidrops fetales no inmunológico.

La preeclampsia se clasifica como leve o severa tomando en cuenta inicialmente las cifras tensionales y el grado de proteinuria.

La eclampsia puede aparecer bruscamente, pero por lo general la precede el cuadro preecláptico. Las convulsiones son generalmente precedidas por síntomas y signos premonitores que incluyen cefalea, dolor epigástrico, hipereflexia y hemoconcentración.

Una variante de preeclampsia que puede aparecer en forma gradual con mínimos cambios en la presión arterial, discreta plaquetopenia y transaminasemia y leve nefropatía puede progresar rápidamente a un síndrome potencialmente mortal caracterizado por hemólisis, hepatopatía y alteraciones de coagulación, conocido como síndrome de HELLP (hemólisis, elevación enzimas hepáticas, y baja cuenta plaquetaria) que requiere una rápida interrupción del embarazo.

La preeclampsia típicamente revierte después del parto, generalmente en las primeras 48 hrs. Sólo en forma ocasional se encuentra preeclampsia en el post-parto dentro de los primeros 10 días del puerperio, llegando incluso a eclampsia. (6,15).

**TRATAMIENTO:**

En la actualidad está dirigido en su mayoría a controlar los distintos desequilibrios metabólicos, hipertensión y coagulopatía, - sin poder actuar sobre el origen de la patología, sin embargo la investigación se dirige hacia ese punto enfocando su atención a lograr el restablecimiento del balance entre agentes vasoconstrictores y vasodilatadores.

El punto clave en el diagnóstico es el diagnóstico oportuno y posteriormente la clasificación del cuadro ya que afecciones leves - se manejan con un protocolo distinto del cuadro severo.

La preeclampsia proteinúrica es indicación de ingreso urgente a - causa de que la eclampsia y otras crisis pueden ser inminentes, en cambio la preeclampsia no proteinúrica puede ser manejada con visitas diarias, del mismo modo si la principal manifestación es hipertensión leve puede ser manejada en la consulta externa.

Debe tenerse en mente que el único tratamiento efectivo en la actualidad es la interrupción del embarazo, la que debe indicarse - en el mejor momento posible tanto para la madre como para el feto si este cuenta con edad viable para la vida extrauterina. Sin embargo si el cuadro no se estabiliza a pesar del manejo, si aparece eclampsia, síndrome de HELLP u otras crisis, son indicativas - de interrupción rápida de la gestación.

**A.- Prevención de la preeclampsia:**

El riesgo de presentar el cuadro disminuye 3 veces después del - primer embarazo, la restricción salina ha reportado resultados - contradictorios e incluso hay autores que mencionan un efecto de letargo, la restricción en la ganancia de peso es otro punto en - discusión y requiere de estudios más grandes para obtener resultados definitivos. Una dieta equilibrada con adecuado aporte de - proteínas, así como suplementos principalmente de calcio iniciados en etapas tempranas de la gestación e incluso antes de la aparición clínica ha mostrado reducción en la progresión del cuadro - preeclámpico, recientemente un estudio en el que se eligieron a pacientes con aumento en la sensibilidad vascular a la angiotensina II en embarazos tempranos a las que se manejó con suplementos de calcio, mostrarán una reducida progresión a preeclampsia del - 13.8% en comparación a los controles que recibirán placebo quienes evolucionaron a la patología en 44.1%. Por lo que en el futuro podría determinarse a las mujeres con aumento en la sensibilidad a la angiotensina por medio de la prueba clínica del "rol over test", y a este subgrupo iniciar suplementos de calcio.

En otro de los estudios se administraron vitaminas A y D, así como minerales advirtiendo una discreta reducción en la incidencia.

El desequilibrio en los productos del ácido araquidónico es uno de los terrenos con mayor investigación en la actualidad, la administración de aceite de pescado se ha visto puede relativamente normalizar este desequilibrio, siendo una opción y alternativa a el uso de antiplaquetarios.

Al considerar que la activación plaquetaria juega un papel importante en la patología, son múltiples los estudios que han evaluado el uso de antiagregantes, de ellos principalmente aspirina a -

dosis bajas así como dipiridamol.

Diversos estudios con poblaciones pequeñas reportaban resultados prometedores, incluso refiriendo reducciones en la incidencia de la preeclampsia proteinúrica en cerca de tres cuartos. Estudios posteriores con mayor población reportaron reducciones en la incidencia de sólo un cuarto, y finalmente el reciente estudio CLASP disminuyó aun los posibles beneficios, en este estudio se evaluaron 9364 pacientes reportando las conclusiones que en términos absolutos la terapia antiplaquetaria con aspirina puede prevenir la preeclampsia proteinúrica en sólo 1 mujer por cada 100 tratadas. Sin embargo el estudio demostró que aun cuando la terapia -- tiene escaso valor para prevenir la preeclampsia proteinúrica, -- tiene gran significancia y valor terapéutico en las mujeres en -- riesgo de desarrollar preeclampsia temprana y su principal beneficio sería en que dá la posibilidad de atenuar discretamente el -- cuadro y permitir continuar el embarazo para así disminuir el riesgo de prematuridad, el subgrupo en el que tendría estos beneficios son las pacientes que desarrollan preeclampsia antes de la semana 32 de la gestación, sin embargo es difícil decidir y predecir al iniciar el embarazo que mujeres desarrollarían este tipo de afección, pero aquellas con historia previa de preeclampsia temprana debén ser consideradas para iniciar manejo con aspirina a 60mg/día antes de las 20 semanas de gestación.

Por lo anterior en la actualidad los resultados disponibles de los ensayos clínicos no apoyan el uso amplio y rutinario de la profilaxis con aspirina en embarazadas, incluso en las catalogadas como con riesgo de preeclampsia o retraso en el crecimiento intrauterino.

#### B.- Tratamiento del cuadro establecido:

Es importante, como se comentó, clasificar el cuadro en leve o severo.

Dentro del manejo se encuentran medidas generales, las que son aplicables a cualquier presentación de la patología, y el manejo farmacológico, generalmente limitado a ataques más severos.

El ingreso es importante ante datos de ataque importante, el reposo en cama es útil en un ambiente tranquilo sin exceso de luz ni ruido, la hidratación adecuada es pilar fundamental que incluso puede detener transitoriamente la progresión, en lo posible se -- prefiere la vía oral, sin embargo de ser necesaria la vía parenteral deberá conseguirse teniendo en cuenta que preferentemente deberá ser en vasos compresibles ante el riesgo de sangrado por afección hematológica propia de la patología..

Las soluciones utilizadas idealmente debén ser isotónicas y a requerimientos.

El reposo en cama se recomienda en decúbito lateral izquierdo para mejorar el retorno venoso y disminuir la isquemia uterina.

Al hospitalizar a una paciente se deberá mantener en vigilancia estrecha tanto de signos maternos como fetales.

#### B.1-Antihipertensivos:

La hidralazina IV es el fármaco más recomendado, pero una desventaja es que sus colaterales imitan a los signos de preeclampsia -- inamente, el alfa metil dopa sigue siendo el tratamiento más utilizado para periodos de control prolongados, ambos fármacos pue--

den utilizarse tanto por vía IV como VO.

Un efecto beneficioso de los antihipertensivos, aun cuando no son el tratamiento etiológico definitivo, es que al estabilizar la T.A. permiten la prolongación del embarazo, sin embargo debe tenerse en mente que el tratamiento antihipertensivo no evita la progresión del cuadro.

El uso de B bloqueadores limita el crecimiento fetal, por lo que su uso debe limitarse a periodos muy cortos y sólo justo antes del parto.

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina está contraindicado por ocasionar mayor deterioro en la perfusión y asociarse a muerte fetal.

Ante emergencia hipertensiva o descontrol severo se recomienda el uso de dióxido o nitroprusiato de sodio pero sólo bajo cuidado estrecho vigilando la probabilidad de intoxicación por tiocianato o cianuro, por lo que deben limitarse a muy cortos periodos de tiempo.

### **B.2- Anticomiciales:**

Las convulsiones de la preeclampsia varían desde leves y autolimitadas hasta incontrollables, su supresión puede prevenir complicaciones como la hipoxia, pero no debe esperarse que resuelvan el problema de fondo.

Es difícil predecir que paciente está en riesgo de convulsionar, las cifras tensionales, la proteinuria y la retención hídrica realmente no son útiles.

Los regímenes iniciales se basaban en sedación profunda con benzo diacepinas, posteriormente se propaga el uso de fenitoína, fármaco que tiene ciertas ventajas al evitar la sedación materna.

### **B.3- Situaciones especiales:**

El uso de diuréticos generalmente debe evitarse, basándose en la fisiopatogenia actualmente pueden recomendarse sólo en dos situaciones, edema agudo pulmonar y falla cardiaca, lo anterior considerando que la preeclampsia aun cuando cursa con edema, presenta realmente hipovolemia y deshidratación.

El uso de sulfato de magnesio debe ser la primera elección en la profilaxis y manejo de las convulsiones, ya que aun cuando no se ha explicado totalmente su mecanismo de acción, parece actuar bloqueando los canales de calcio con lo que teóricamente podría revertir la vasoconstricción cerebral, mejorando la perfusión y evitar, así como yugular los eventos convulsivos, otra segunda acción sería bloquear la liberación de acetil colina en las terminaciones nerviosas con lo que ayudaría a el control de la T.A. Se recomienda impregnación con 4g a pasar en 30 minutos IV y posteriormente infusión continua, asegurándose primeramente de función renal aceptable, para lograr niveles séricos de 4 a 6 mEq/lt, requiriendo vigilancia extrema de los reflejos, recordando que al superar los 6 mEq/lt inicia la hiporreflexia y que al llegar a 10mEq/lt prácticamente están abolidos y de no atenderse puede evolucionar a paro cardiorespiratorio, el manejo ideal del fármaco debe ser en una unidad de cuidados intensivos en la cual se tenga disposición de determinaciones séricas de magnesio. Es conveniente mencionar que el tratamiento ante intoxicaciones debe ser la suspensión inmediata del magnesio y valorar necesidad de gluconato de calcio IV. Reportes recientes indican que una alternativa a el manejo antihipertensivo deberán ser los inhibidores de los canales del calcio,

de estos las dihydropiridinas, nifedipina y nimodipina, ofrecen los resultados más prometedores, ya que inhiben la agregación plaquetaria, controlan la hipertensión, y en el caso de la nimodipina por su acción específica sobre vasos cerebrales puede causar reversión de la vasoconstricción, mejorar el flujo, disminuir la isquemia y evitar las crisis convulsivas, lo anterior sin efectos severos para la madre ni el feto, aprovechando además la disponibilidad de estos fármacos por vía oral con excelente biodisponibilidad, sin embargo mayores estudios se requieren sobre este y nuevos fármacos.

El diagnóstico, manejo y tratamiento no se alcanzarán hasta que se defina exactamente la patogenesis, debé entenderse que la preeclámpsia no es un simple problema de hipertensión, y que sus consecuencias no pueden ser resueltas ni evitadas con el simple tratamiento de sus rasgos secundarios, la indicación del parto oportuno sigue siendo el pilar del manejo. (4,6,14,15,20,21,22,23,24).

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

1. Toxemia del Embarazo en: Complicaciones médicas durante el embarazo. Burrows, Ferris. 2ª edición.
2. Roberts J, Redman C. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341:1447-50.
3. Arbogast B, Leeper S, Merrick R, Olive K, Taylor R. Which plasma factors bring about disturbance of endothelial function in pre-eclampsia? *Lancet* 1994; 343:340-41.
4. CLASP Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343:619-29.
5. Ferris T. Preeclampsia and postpartum Renal Failure: Examples of Pregnancy-Induced Microangiopathy. *Am J Med* 1995; 99:343.
6. Ferris T. Pregnancy Complicated by Hypertension and Renal Disease. *Adv Intern Med* 1990; 35:269-288.
7. Martínez E, Angulo J, Vargas A, Gonzales M. Alteraciones de coagulación en la paciente ecláptica. *Ginec Obst Mex* 1990; 58: 211-215.
8. Mogensen L. Cardiac considerations related to pregnancy. *J Intern Med* 1994; 235:383-385.
9. El sistema renina-angiotensina. Su papel en la regulación de la presión arterial y en la hipertensión en: Guyton. Tratado de Fisiología Médica. 8ª edición. 219-222.
10. Bonnan J, Haemostasis and Coagulation Disorders in Pregnancy, In: Bloom AL and Thomas DP. Haemostasis and Thrombosis. 1981:454-73.
11. O'Brien WF et al: alterations in platelet concentration and aggregation in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155(3):486-90.
12. Ware D, Mitchell M, Miller E, Palinski W, Witztum J. Pre-eclampsia and serum antibodies to oxidised low-density lipoprotein. *Lancet* 1994; 343:645-46.
13. Anggård E. Nitric Oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343:199-206.
14. Redman C, Roberts J. Management of pre-eclampsia. *Lancet* 1993; - 341:1451-54.
15. Cunningham F, Lindheimer M. HYPERTENSION IN PREGNANCY. *N Engl J Med* 1992; 326(14):927-932.
16. Abraham W, Scriver R. Body Fluid Volume Regulation in Health and Disease. *Adv Intern Med* 1994; 39:23-47.
17. Balleger C, Spitz B, De Baene A. PLATELET ACTIVATION AND VASCULAR DAMAGE IN GESTATIONAL HYPERTENSION. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:629-32.
18. Toxemia del embarazo en: HARRISON. Principios de Medicina Interna 13ª edición. Tomo II. 1519-21.
19. Silva J, García J, Saucedo L, Perales P, Morales J, Ahued R. Resultado preliminar de un estudio de las exactitudes predictivas positivas y negativas en la aparición de la hipertensión provocada por el embarazo. *Ginec Obst Mex* 1990; 58:216-220.
20. Tranquilli A, Garsetti G, De Tommaso G. NIFEDIPINE TREATMENT IN PREECLAMPSIA REVERTS THE INCREASED ERYTHROCYTE AGGREGATION TO NORMAL. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:942-46.

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

21. Dildy G.A. Crit Care Clin. 1991;7:829.
22. Sánchez L, Briones D, Kaunitz A, Del Valle G, Gaudier F, Walker C. Prevention of Pregnancy-Induced Hypertension by Calcium Supplementation in Angiotensin II-Sensitive Patients. Obstet Gynecol 1994;84:349-53.
23. Belfort M, Saade G, Moise K, Cruz A, Adam K, Kramer W, Kirshon B. Nimodipine in the management of preeclampsia: Maternal and fetal effects. Am J Obstet Gynecol 1994;171:417-24.
24. Belizán J, Villar J, Gonzales L. CALCIUM SUPPLEMENTATION TO PREVENT HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY. N Engl J Med 1991; 325(20):1339-1405.