



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

FISIOPATOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y MANEJO ANESTÉSICO DE PACIENTE
CON PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA

TESIS

Que para obtener el Título de

ANESTESIOLOGO

presenta

DR. GERARDO P. SOLÍS VALADÉZ

Jefe del Servicio de Anestesiología:

Dr. J. Heberto Muñoz Cuevas

Asesor de tesis: Dr. José C. Alvarez Vega



México D. F.

Junio 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

J. Muñoz

Dr. J. Heberto Muñoz Cuevas
Jefe del Servicio de Anestesiología

Dr José C. Alvares Vega
Jefe de Enseñanza e Investigación
Asesor de Tesis

J. Alvares

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dirección General de Bibliotecas
Enviar en formato electrónico e impreso
de mi trabajo recepcional.
Gerardo Solís
Valadez
30/06/93
[Signature]

INDICE

- 3.- Introducción.
- 7.- Antecedentes.
- 8.- Clasificación de hipertensión en el embarazo.
- 10.- Etiología de la hipertensión.
- 37. Hemodinámica en embarazo normal.
- 38.- Hemodinámica en embarazo con preeclampsia-eclampsia.
- 41.- Espectro clínico entre preeclampsia-eclampsia.
- 46.- Laboratorio y gabinete.
- 49.- Monitoreo transanestésico.
- 50. Tratamiento.
- 67. Atención anestésica.
- 72.- Pronóstico.
- 74.- Bibliografía.

INTRODUCCIÓN

La paciente obstétrica representa para el anestesiólogo mayores retos sistémicos que el resto de las pacientes, presentándose por ejemplo una incidencia mayor de intubación difícil en la paciente embarazada, así como dificultades técnicas en la aplicación de anestesia regional, cuando se aplica ésta a pacientes con edema, comparadas con las pacientes de otros grupos. Además, por definición el riesgo para madre y feto por un procedimiento anestésico que no es óptimo es mayor en la paciente obstétrica de alto riesgo. La embarazada de alto riesgo generalmente se presenta con problemas significativos, los cuales pueden ser causantes de elevar la morbilidad y la mortalidad. Independientemente de la gravedad de la enfermedad, el propósito del equipo quirúrgico y principalmente del anestesiólogo es tener un resultado seguro para el binomio. Para llegar a proporcionar esta seguridad es muy importante una adecuada y exhaustiva comprensión de la fisiología normal de la paciente embarazada, la farmacología perinatal, las técnicas de anestesia para las diferentes intervenciones y la comprensión de cada uno de los problemas subyacentes que pudiesen presentar la embarazada de alto riesgo.

La preeclampsia (PEE) es una enfermedad específica del embarazo, que cursa con aumento de la tensión arterial acompañada de proteinuria (mayor o igual a 3 grs en un periodo de 24h), edemas o ambas cosas a la vez, y que aparece generalmente entre las 20 semanas de la gestación y las 24 horas después del parto. Cuando este cuadro se acompaña de convulsiones y sintomatología del SNC estamos en presencia de Eclampsia (ECL)

La hipertensión arterial cualquiera que sea su origen, complica uno de cada diez embarazos y sigue siendo la primera causa de morbimortalidad tanto para la madre como para el feto. De las diferentes alteraciones hipertensivas del embarazo la forma mas frecuente es la PEE, también denominada gestosis, toxemia del embarazo, nefropatía del embarazo, toxicosis gravídica, proteinuria gestacional o síndrome hipertensivo gravídico. La patogénesis de la PEE sigue tan oscura como hace cuatro o cinco décadas y quizá por esta razón continúan sin conocerse los marcadores precoces de la misma, y su posible prevención.

El principal signo de la enfermedad es la hipertensión arterial. Aunque esto se acepta en forma general, los criterios requeridos para el diagnóstico de la hipertensión carecen de aceptación universal. Varias organizaciones han intentado definir criterios para el diagnóstico de la PEE: así el Documento de Consenso publicado en 1990 supuso algún avance en la clarificación de las diversas cuestiones conflictivas: definición del concepto de hipertensión, clasificación, indicación de los fármacos antihipertensivos, etc. Sin embargo el tema de la hipertensión arterial en el embarazo continua ofreciendo numerosas incógnitas derivadas no solo de la falta de conocimiento de los mecanismos patogénicos implicados, sino también de la ausencia de estudios epidemiológicos con diseños que hayan incluido grupos control y diagnósticos con soporte histológico. La definición de las diversas formas de hipertensión arterial (PEE, hipertensión arterial crónica, transitoria, etc.) esta basada la mayoría de las veces en criterios clínicos. Dada la relativa similitud de los diferentes cuadros, es verosímil que en una cierta proporción de estos casos se cometan errores diagnósticos. Esta

circunstancia es sobre todo posible en la hipertensión arterial de la multiparas y en las situaciones etiquetadas como PEE leve.

Existen una serie de factores favorecedores: Edad, clase social, raza, primiparidad, embarazos gemelares, hidramnios, alteraciones vasculares, tabaco (la disminuye), herencia, y factores nutricionales.

Se conoce que la incidencia es mayor en mujeres de más de 25 años con multiparidad, aumentando paralelamente la incidencia con la edad. Cuando la mujer gestante ha tenido un aborto previo, parece que proporciona cierta protección frente a esta enfermedad. La incidencia de PEE grave es menor en mujeres altas que en bajas. Hay un aumento de su incidencia en mujeres de clases sociales bajas, tal vez esté en relación con factores nutricionales.

En general la hipertensión arterial aparece casi en el 10% de los embarazos y la PEE en el 5% de ellos; de éstas, el 5% desarrollarán episodios convulsivos que definen la situación de ECL, con una incidencia global que varía entre un 0.01% y el 1.2% de los embarazos. La incidencia de PEE varía enormemente de unos países a otros, y dentro del mismo país existen variaciones muy importantes, que van desde 0,1% al 31,4%. Algunos autores citan una incidencia de PEE del orden del 5-7%, y de 0,5% para la ECL. La PEE-ECL aparece sobre todo en primíparas siempre después de la semana 20 y mas frecuentemente en el tercer trimestre.

La mortalidad materna para la PEE es de un 5% siendo las causas más frecuentes la hemorragia intracraneal, el edema de pulmón, crisis convulsivas y fallo renal agudo. La mortalidad perinatal oscila entre un 3.5% y un 35% estando en relación

con las cifras de la tensión arterial de la madre, proteinuria y ácido úrico en sangre materna, siendo el abruptio placentae, asfixia fetal y complicaciones de la prematuridad las causas más habituales de fallecimiento.

En gestantes normales, la tensión arterial tiende a disminuir durante la primera mitad del embarazo. La definición típica de Hipertensión arterial (mayor de 140/90 mm Hg), no puede ser siempre aplicada a las gestantes, ya que tensiones arteriales mayores de 125/75 mm Hg, antes de la 3ª semana de gestación se asocian con incremento del riesgo fetal. Más importante que los valores absolutos es el porcentaje de aumento de tensión. Durante el embarazo se considera anormal una elevación de TAS mayor de 20 mm Hg, o 10 mm Hg de TAD.

ANTECEDENTES

Lever en 1843, notó que muchas embarazadas con convulsiones también tenían proteinuria, de ahí la denominación de preeclampsia (eclampsia se traduce del griego como "hacer explosión"). La Eclampsia denominada por Hipócrates como la enfermedad sagrada al referirse a las convulsiones y que Zweifel en 1916 la llamaba "la enfermedad de las teorías", porque hasta hoy se desconoce la causa; es la complicación médica obstétrica más importante y grave que una mujer embarazada puede padecer, fundamentalmente por la morbi-mortalidad materna y perinatal que ocasiona. Zuspan sostiene que su impacto sobre la sociedad es bastante significativo en la aparición de la muerte, porque ella constituye una pérdida de aproximadamente 140 años; es decir 60 años para la madre y 78 años para el feto, si se consultan las tablas de expectativa de vida. El verdadero problema es saber si dichas muertes pueden ser prevenidas o no, y el mayor número de expertos opinan que sí.

En el país la eclampsia ha estado asociada a muerte materna en un porcentaje importante, constituyéndose entre sus primeras causas. En nuestro medio su incidencia a través de los años tiende a aumentar en forma notable.

CLASIFICACION DE HIPERTENSION EN EL EMBARAZO

El American College of Obstetricians propone una clasificación para la enfermedad hipertensiva del embarazo. La dividen en 4 categorías: PEE-ECL, Hipertensión arterial crónica, PEE superimpuesta a Hipertensión arterial crónica, e Hipertensión arterial transitoria, que pasamos a definir seguidamente:

**PEE/ eclampsia o Hipertensión inducida por el embarazo:*

Comienzo de Hipertensión arterial con proteinuria y/o edema a las 20 semanas de gestación. La Hipertensión arterial es diagnosticada cuando excede en dos ocasiones separadas al menos 6 horas una de otra, de 140/90 mm Hg, o un aumento de TAS de al menos 30 mm Hg, o un aumento de TAD de al menos 15 mm Hg.

**La PEE grave*

Se define si se superan en dos ocasiones, separadas al menos de 6 horas una de otra, cifras de TA de 160/110 mm Hg, o cuando se asocia a una de estas situaciones:

- Proteinuria > 3 g/d.
- Oliguria (< 400 cc/d).
- Dolor epigástrico en cuadrante superior derecho.
- Edema pulmonar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-Alteraciones visuales o neurológicas.

***Eclampsia:**

Se define por la presencia de convulsiones o coma en una paciente con PEE.

***Hipertensión crónica:**

Tensiones arteriales mayores de 140/90 mm Hg antes del embarazo, o con esas mismas cifras tomadas en dos ocasiones distintas, antes de la 20 semana de gestación, o Hipertensión arterial persistente después de la 6ª semana del parto.

***PEE superimpuesta a Hipertensión arterial crónica:**

Se define con el aumento de la TAS en más de 30 mm Hg, o más de 15 mm Hg en TAD en dos ocasiones distintas, antes de la 20 semana de gestación, y comienzo con proteinuria y edemas generalizados

***Hipertensión arterial transitoria o tardía:**

Es aquella que ocurre durante el puerperio sin que previamente hubiera PEE; sus valores retornan de nuevo a los basales después del 10º día postparto.

ETIOLOGIA DE LA HIPERTENSIÓN

Durante el embarazo normal ocurren cambios fisiológicos, así como adaptaciones bioquímicas consistentes en cambios hormonales, de prostaglandinas, prostaciclina, sistema renina-angiotensina-aldosterona, y kininas.

Aunque la PEE ha sido muy estudiada, su verdadera causa permanece aún desconocida. Las tres teorías etiológicas más en boga son la genética, la placentaria, y la inmunológica, aunque existen otras teorías como alteraciones iónicas y nutritivas en el embarazo que algunos investigadores han considerado. Todas estas teorías coinciden en un fin último que sería el daño endotelial a nivel vascular provocando finalmente la enfermedad generalizada.

TEORIA GENETICA

Durante muchos años se ha reconocido una predisposición familiar a la eclampsia, ya que se conoce que hay un aumento en la frecuencia en hermanas e hijas de mujeres que han padecido la enfermedad, particularmente en mujeres nacidas de madres con eclampsia durante su embarazo. Se ha sugerido la existencia de un gen en los cromosomas 1, 3, 9, ó 18 como implicado, aunque sin llegar a ser demostrado por completo.

Se ha propuesto también que esta susceptibilidad genética, tanto materna como fetal podría facilitar la alteración de la respuesta inmune. Las reacciones inmunitarias están determinadas genéticamente, por lo que, la predisposición genética parece jugar un papel importante en esta respuesta inmune. El equilibrio

entre las respuestas inmunitarias maternas y el genotipo fetal quizás regulen el proceso de invasión trofoblástica necesario para la placentación normal. Una alteración en este equilibrio por factores maternos o fetales podría provocar la PEE. Los estudios genéticos demostraron al principio un tipo de herencia recesiva, sin embargo no se ha encontrado el modo exacto de herencia ni la interacción entre los genotipos materno y fetal.

Otra hipótesis atractiva sería la existencia de una variante anormal de la molécula de angiotensinógeno, que se da en algunas hipertensas no embarazadas.

Existe otra teoría, que sugiere la existencia de un defecto genético que impediría la hipertrofia normal de las arterias uterinas acorde con el útero creciente, esto se sigue de hipoxia placentaria, lo que provocaría daño endotelial, con la correspondiente liberación de productos tóxicos, y su consecuencia final sería la PEE.

TEORIA DE LA PLACENTACION

La evidencia de PEE en pacientes afectas de mola hidatiforme y embarazo extrauterino, podría excluir la posible implicación del útero y feto, a favor de la placenta. Parece que la placentación es un prerequisite indispensable en la patogénesis de la PEE, y se cree que la severidad de la PEE es proporcional a la masa placentaria (como ocurre en embarazos gemelares, mola hidatiforme, y enfermedad hemolítica del recién nacido).

En el embarazo normal, existen cambios morfológicos en el seno uteroplacentario, consistentes en una invasión de células trofoblásticas migratorias hacia las paredes de las arterias espirales, que acontecen desde la semana 14-16 a las 20 semanas de gestación, lo que convierten al lecho arterial uteroplacentario en un sistema de baja resistencia, baja presión, y elevado flujo sanguíneo. Parece probable que el verdadero flujo intervelloso en la unión uteroplacentaria se establece en las primeras 10 semanas de gestación. Se ha comprobado que en la PEE los cambios fisiológicos que acontecen sobre las arterias espirales se sitúan en su porción decidual, manteniéndose el miometrio intacto anatómicamente, sin sufrir dilatación. Esta estabilidad por parte del miometrio, sugiere una alteración o una inhibición de la migración trofoblástica a los segmentos miometriales de las arterias uteroplacentarias que tal vez restrinjan el mayor riego sanguíneo requerido en la etapas finales del embarazo, conservando su inervación adrenérgica.

Así en la PEE, aparecen cambios en la placenta de tipo estructural y funcional.

a)Estructurales: El mayor cambio es la escasez de invasión trofoblástica de arterias espirales, y aparición de lesiones "ateromatosas agudas", y la presencia de trombos placentarios con infartos potenciales.

b)Funcional: El cambio consiste en que estas arterias pasan a ser vasos de resistencia en vez de los vasos de capacitancia que existen en el embarazo normal, con lo que se reduce el flujo sanguíneo, y aumentan las resistencias vasculares. La vasoconstricción que se produce es debida a factores circulantes, o

locales. El conocer el porqué de esta situación es la clave para el conocimiento de la etiología de la PEE.

La hipoxia placentaria que sobreviene por esta vasoconstricción, conlleva a un tipo de lesiones no específicas de PEE, pero que se han podido demostrar en estudios in vitro, en placentas sometidas a fenómenos de hipoxia:

- 1)Arborización del sincitiotrofoblasto.
- 2)Pérdida de microvellosidades del sincitiotrofoblasto.
- 3)Proliferación y preservación de la capa de citotrofoblasto.
- 4)Engrosamiento de la membrana basal.
- 5)Zonas infartadas en el sincitiotrofoblasto.
- 6)"Aterosis aguda" caracterizada por invasión lipídica de las fibras musculares vasculares, necrosis de éstas, y la invasión del vaso, los cuales están alterados por los macrófagos, que sufren una disrupción endotelial (Khong & Mott 1993), pero estos cambios no son específicos en la PEE.

TEORIA INMUNOLÓGICA

Los factores inmunitarios pueden tener un papel importante en la aparición de PEE, provocados por la ausencia de anticuerpos bloqueadores, disminución de la reacción inmunitaria mediada por células, activación de neutrófilos, y participación de citokinas.

La vieja idea que prevalecía desde el comienzo de siglo, es que la PEE podría ser una alteración en el reconocimiento de la unidad fetoplacentaria por la madre. Esto ha sido sustentado por muchas observaciones que subrayan, la respuesta anormal de la madre hacia los antígenos feto-placentarios.

En el embarazo no patológico se aprecia un mecanismo de adaptación que actúa a tres niveles.

a)"Nivel trofoblástico": Estructuras descritas por Füller, como son los antígenos linfocitarios humanos (HLA), antígenos ABO, y antígenos placentarios específicos del embarazo, que parecen tener un bajo grado de antigenicidad.

b)"Nivel fetal": Se ha sugerido una disminución de la respuesta inmune basada en un déficit relativo de sus componentes.

c)"Nivel materno": Se acepta una disminución de la respuesta inmunológica, bien por las hormonas proplamente gestacionales (gonadotropina coriónica, lactógeno placentario, progesterona, y prolactina), o bien por la mediación de otras sustancias, de aparición durante el embarazo, con propiedades inmunosupresoras.

Se cree, que la aparición de una intolerancia inmunológica mutua entre el "aloinjerto fetal" (paterno) y el tejido materno, en el primer trimestre causa importantes cambios morfológicos y bioquímicos en la circulación sistémica y uteroplacentaria materna. El concepto de aloinjerto fetal indica que la reacción inmunitaria materna contra el feto es potencialmente destructiva, y algunos

investigadores proponen que el reconocimiento inmunitario del embarazo es indispensable para su éxito. Actualmente existen dos teorías:

*La primera indica que debe ocurrir reconocimiento para que se presente una respuesta inmunosupresora adecuada y se evite el rechazo inmunitario.

*La segunda señala que el reconocimiento inmunitario actúa como estímulo para la secreción localizada de citocinas en el lecho placentario, que a su vez promueven la producción de factores que favorecen el crecimiento de la placenta.

Ambas hipótesis sugieren que la mayor diferencia de histocompatibilidad entre la madre y el feto predispondría a una pérdida gestacional temprana, lo cual tiene su importancia cuando se consideran causas inmunitarias de aborto espontáneo y recidivante. Los antígenos fetales podrían inducir una reacción típica mediada por células. Así una respuesta inmunitaria celular decidua, sería componente esencial para limitar la invasión de las células trofoblásticas, condicionando la PEE.

La decidua es el tejido donde con seguridad se hace el reconocimiento del trofoblasto inmunitario. Se ha identificado un antígeno de histocompatibilidad HLA-G, el cual se expresa en el citotrofoblasto y podría proteger a la placenta del rechazo. En el primer trimestre las células asesinas naturales, y grandes linfocitos granulares citolíticos que atacan a leucocitos sin inmunización previa, constituyen casi el 45% de todas las células del estroma. Tal vez las funciones inmunitaria de la decidua, son importantes para la supervivencia del feto. Los macrófagos pueden inhibir la proliferación de linfocitos, la expresión de receptores de interleukina 2 y la producción de ésta citokina. Esta interleukina 2 tiene un importante papel en el

rechazo de injertos y la reacción de anticuerpo-receptor de antiinterlukina 2, quizás permita una supervivencia prolongada del injerto. El aumento de las concentraciones de interlukina 2 que se encuentra en el embarazo normal se puede vincular a la inhibición de la actividad de las células asesinas naturales y la ausencia de citotoxicidad antipaterna.

Hay muchos argumentos derivados de estudios epidemiológicos, que apuntan hacia estas alteraciones del reconocimiento materno:

1) Disminución de la incidencia de PEE en:

* Mujeres expuestas en anteriores embarazos a antígenos fetales similares.

* Mujeres con transfusiones sanguíneas, y abortos espontáneos.

2) Aumento de la incidencia de PEE en:

* Mujeres con cambios de parejas frecuentes.

* Pacientes inseminadas artificialmente por un donante.

* El uso de contraceptivos de barrera.

* Mujeres embarazadas, donde la cohabitación primera con su pareja sucede 12 meses antes de la concepción.

En relación con la patogenia inmunológica, se han estudiado varias teorías:

a) Sistema inmune circulante

El embarazo normal conlleva a una modificación cuantitativa y cualitativa de los linfocitos circulantes.

Algunos autores consideran que el sistema inmune está alterado en la PEE. La disminución de los linfocitos T parece estar más pronunciada durante la PEE, habiéndose demostrado posteriormente una correlación entre la severidad de la PEE y la disminución de los linfocitos T, aunque esta correlación fue más tarde debatida. Se desconoce si esta disminución es la responsable de la enfermedad, o quizás sea una consecuencia de ésta.

En los leucocitos también se sintetizan leucotrienos, productos del metabolismo del Ac. Araquidónico, que pudieran provocar aumento de la permeabilidad capilar, vasoconstricción y activación secuencial de neutrófilos y de moléculas de adhesión. La producción de leucotrieno B₄ está aumentada en la PEE, y el incremento de éste podría contribuir a la arteriopatía necrosante de esta enfermedad.

b) Respuesta inmune humoral

Varios factores pueden regular las reacciones inmunitarias maternas contra el feto. Las cifras circulantes de IgG en suero materno están disminuidas en la PEE, lo cual podría deberse a la proteinuria existente en esta patología. La disminución de

los factores C3 y C4 en la PEE sugiere una activación mayor en la fase aguda de la enfermedad.

Los inhibidores inespecíficos, también llamados "Anticuerpos bloqueadores", incluyen hormonas vinculadas con el embarazo y otras sustancias de producción local a partir de células deciduales, trofoblásticas y otras partes fetales. En el embarazo normal habría un estado de equilibrio entre la cantidad de anticuerpos bloqueadores maternos y la carga antigénica fetal, y el desequilibrio entre ellos, causarían la enfermedad.

c) Neutrófilos

Se ha encontrado que en la PEE hay activación de neutrófilos desde la placenta, y se sabe que esta activación de neutrófilos se restringe sólo al territorio maternal.

Los neutrófilos activados secretan distintas sustancias tóxicas: elastasas, y otras proteasas que pueden lesionar células endoteliales, membrana basal y matriz subendotelial. De hecho, los niveles séricos de elastasa, son más altos en la PEE que en embarazos normales. Los niveles de elastasas pueden identificar al grupo de fetos con retardo de crecimiento intrauterino, asociado con una activación exagerada de neutrófilos maternos.

Los neutrófilos liberan Leucotrieno A4 que las células endoteliales convierten en Leucotrieno C4, el cual tiene una potente actividad sobre las fibras musculares vasculares, y libera factor de activación de plaquetas (FAP).

Los neutrófilos podrían ser activados por las fracciones de complemento. C3a y C5a que están incrementados en la PEE, y en el síndrome HELLP. La adición de C5a a neutrófilos producen liberación de elastasa, lo que parece confirmar esta hipótesis. El suero de mujeres con PEE, contiene un factor proteico capaz de inducir la activación de neutrófilos en mujeres con embarazo normal. Este factor permanece todavía desconocido, y parece estar ausente en embarazadas normales.

Además, se liberan radicales libres de oxígeno, tóxicos que producen peroxidación lipídica de las membranas, lisis celular, fragmentación del endotelio, y aumento de la permeabilidad y reactividad vascular. Una correlación entre los niveles séricos de elastasa y factor de Von Willebrand sugieren la implicación de los neutrófilos en las lesiones endoteliales.

TEORIA DEL DAÑO CELULAR ENDOTELIAL.

Las células endoteliales se unen a la pared del vaso sanguíneo por medio de colágena y de diversos glucosamino-glucanos, incluyendo la fibronectina. El endotelio está en contacto directo con la sangre, lo cual constituye una posición estratégica para participar en los ajustes homeostáticos del organismo. El endotelio regula el transporte capilar, participa en el proceso de la hemostasia, y regula la reactividad del músculo liso vascular. Se considera a la Prostaciclina (PGI₂) y al Factor relajante derivado del endotelio (EDRF) como los mediadores más importantes de la vasodilatación vascular, además la PGI₂ es un potente

inhibidor de la agregación plaquetaria. Se comprobó que el EDRF era el Oxido Nítrico (NO) formado a partir de la L-Arginina.

No obstante la regulación de la contracción vascular del endotelio, es más complejo de lo que al principio se esperaba, ya que tales células no sólo segregan distintas sustancias vasodilatadoras, sino que también mediatizan la contracción del músculo liso vascular subyacente con factores derivados también del endotelio (EDRF), como las inducidas por Tromboxano (TXA₂) y prostaglandinas H₂ (PGH₂). Las contracciones que se producen por la anoxia, son producto de la secreción de endotelina y el anión superóxido, ambos aceleradores de EDRF.

El endotelio vascular tiene un importante papel en la prevención de la coagulación "in vivo", a lo que contribuyen tanto factores de su superficie como intracelulares. La exposición de la capa subendotelial por lesión de las células endoteliales produce agregación plaquetaria, liberación de TXA₂, y componentes activos de la coagulación. Las plaquetas activadas tienen un mecanismo para regular la síntesis de PGI₂ y también pueden convertir el endoperóxido de prostaglandinas secretadas por las plaquetas en PGI₂. Este mecanismo quizás sea el más importante en la microcirculación, donde la razón célula endotelial/plaquetas es mayor de 1:1. Las plaquetas en estado de agregación liberan ADP, reclutando a las plaquetas cercanas para formar el tapón plaquetario y liberación de ADP, el cual causa vasodilatación. Las células endoteliales pueden regular los efectos del ADP y ATP, ya que poseen ectoenzimas que rápidamente los fragmentan, produciendo AMP y adenosina que es un potente inhibidor de la función plaquetaria, y vasodilatador. No sólo la PGI₂, sino también EDRF inhiben la

adhesión plaquetaria al endotelio. La actividad antiplaquetaria de EDRF aumenta en presencia de PGI₂ y viceversa, tal vez por los diferentes sistemas de segundos mensajeros participantes, GMP y AMPc . La capacidad del endotelio para reaccionar a productos plaquetarios intraluminales y relajar el músculo liso subyacente es importante para la prevención de la obstrucción del riego sanguíneo en vasos normales.

El endotelio tiene además una participación activa en la fibrinólisis mediante la secreción de activadores del plasminógeno, el tipo tisular (tPA) que es el más importante, y el tipo urocinasa (uPA), los cuales inducen fibrinólisis al convertir el plasminógeno en plasmina, que a su vez fragmenta fibrina insoluble en otros productos menores más solubles. La uPA activa el plasminógeno en su fase líquida, en tanto que el tPA es activa sólo cuando está unida a fibrina. La activación de plasminógeno a plasmina ocurre por tres vías: exógena (a través de activadores como la estreptokinasa), intrínseca (por sistema de contacto como calicreína), y extrínseca (por actividad tisular como tPA o uPA). Este tPA es sintetizado y secretado por las células endoteliales después de una agresión. La trombina y las proteasas séricas estimulan la secreción de tPA en las células endoteliales, pero también inducen un aumento mayor y más persistente del Inhibidor de activación del plasminógeno derivado del endotelio (PAI), lo cual produce una disminución de la actividad total del tPA.

Se sabe que el Oxígeno y los radicales peróxidos están incrementados en la PEE. Los radicales libres, incrementan la expresión de los receptores de la endotelina, potente vasoconstrictor. Los marcadores de peroxidación lipídica están claramente

aumentados en la PEE comparados con mujeres con embarazo normal. Esta exageración de la peroxidación podría no sólo representar un incremento en la producción de radicales oxidados por los neutrófilos, sino también una deficiencia o alteración de los mecanismos antioxidantes.

Algunos sistemas enzimáticos implicados en la actividad antioxidante están disminuidos en la PEE, como es el caso de la "Superoxido dismutasa" y "Catalasas". Este desequilibrio del sistema oxidativo, es uno de los mediadores de las lesiones endoteliales que acontecen en la PEE. Estos sistemas antioxidantes extra e intracelulares son activados durante el embarazo normal. El moderado descenso de los radicales thiol intra y extracelulares, durante el embarazo normal, es exagerado en la PEE y refleja el intenso consumo, frente a la capacidad antioxidante en respuesta a la agresión oxidativa.

Desde hace mucho tiempo se piensa que la estructura y función de las células endoteliales podría ser anormal en la PEE; en muchas biopsias renales, se muestran acúmulos de células endoteliales glomerulares (endoteliosis glomerular), característica de esta patología. En estos últimos años esta teoría ha sido fortalecida por el hallazgo de incrementos de fibronectina circulante y polímeros de factor Von Willebrand, ambos derivados del endotelio, y por el aumento en el tiempo de escape de Azul de Evans, de la circulación, como un índice de daño capilar.

Otra hipótesis que apoya esta teoría se basa en una inadecuada perfusión tisular del trofoblasto en etapas precoces de la gestación, resultando una agresión tisular, con liberación de factores tisulares, perpetuando el daño a nivel del endotelio.

Se ha propuesto también que el lípido peroxidado destruye las células endoteliales, pudiendo ser generado bajo condiciones de hipoxia tisular en la placenta. La membrana microsomal de la placenta a término es muy sensible a la peroxidación lipídica in vitro, y éste peróxido lipídico, está aumentado en la sangre, y en la placenta de embarazadas con PEE. Este peróxido lipídico podría ser la "factura" del daño celular y de la alteración de la síntesis hormonal descrita en PEE. Así, podría concluirse que existe una deficiencia antioxidante en la PEE, y podría liberarse un factor circulante originado en la placenta que alteraría la función y estructura endotelial, produciendo vasoconstricción, aumentando la permeabilidad capilar, y la coagulación intravascular.

DEFICIT DE ACIDOS GRASOS ESENCIALES

El Ac. Araquidónico es el sustrato de la lipooxigenasa, precursor de 3 series de leucotrienos. Su identificación en tejidos adultos es normalmente utilizada como indicador de comienzo de la deficiencia de Ac. Grasos esenciales, y está presente en arteria placentaria humana normal, y en grandes concentraciones en arterias de fetos cuyas madres padecían PEE.

Sin embargo en algunos trabajos en los que se dieron suplementos dietéticos con Ac. Grasos esenciales como profilaxis, demostraron beneficios en la población estudiada.

ALTERACIONES EN LOS CATIONES

La concentración de Calcio intracelular es un importante determinante del tono, contractilidad y reactividad vascular. El Ca intraplaquetario se ha visto que tiende a aumentar en la 2ª mitad del embarazo normal, el cual es mayor en mujeres con PEE y eclampsia. Se ha visto que la hipocalciuria se asociaba con la PEE. Sin embargo, la suplementación de dietas con calcio ha demostrado reducir los riesgos de PEE pero la población estudiada (indios andinos) no es comparable a otras poblaciones.

El magnesio intracelular medido en células rojas está disminuido en mujeres con PEE. La administración de Magnesio o antagonistas del calcio en PEE y eclampsia reduce la respuesta presora en estas pacientes. Un estudio escandinavo no encontró relación con dieta baja en magnesio y el desarrollo de PEE.

Una baja concentración de zinc también ha sido relacionada con incremento del riesgo de padecer PEE, pero el suplemento de este ion no se ha relacionado con menor riesgo de la enfermedad.

CAMBIOS HORMONALES

Hay cuatro formas de endotelinas (isómeros), que son potentes como vasoconstrictores, con efectos directos, particularmente en el riñón, y con efectos indirectos en otros sistemas presores como sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

También se conoce que el péptido natriurético atrial (PAN) está aumentado en la PEE. Se piensa que es un aumento secundario, en respuesta a la elevaciones de cifras tensionales. Curiosamente, las mujeres con PEE establecida, retienen ávidamente Sodio, a pesar de este aumento de PAN, por lo que debe existir una alteración en el funcionamiento de este sistema.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Muchos autores han propuesto una posible relación entre ciertos casos de PEE y fenómenos autoinmunes. Hay lesiones anatomopatológicas que se dan en estas dos circunstancias, como serían áreas de infarto, y lesiones endoteliales en la placenta, y retardo de crecimiento intrauterino.

Se sabe que la incidencia de PEE está aumentada en pacientes con enfermedades en donde existe alteración del sistema vascular: Diabetes, Hipertensión arterial, colagenosis, y malformaciones uterinas, lo cual podría implicar una alteración de la circulación placentaria.

Branch, observó que en el 16% de pacientes que desarrollaron PEE severa después de las 34 semanas de gestación, tenían niveles circulantes de anticuerpos antifosfolípidos. Millez observó que el 16% de mujeres con PEE tenían factor anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina, y antifosfolípido, comparado con el 3% en embarazos normales.

Algunos anticuerpos antifosfolípidos actuarían bloqueando la activación celular por modificación de la actividad enzimática de la membrana. La prescripción de

aspirina en la prevención de la PEE podría actuar a nivel de este bloqueo en las células T. La aspirina incrementa la concentración de Ca^{++} intracelular, y el Ca^{++} es un segundo mensajero, el cual es esencial en señalar la activación celular, especialmente de las células T, aparte de sus efectos sobre las Prostaciclínas.

PLAQUETAS Y COAGULACION: SEROTONINA

En una revisión reciente se estableció que la PEE es un proceso que depende del trofoblasto mediado por disfunción plaquetaria. En la superficie, virtualmente sin endotelio, de las arterias espirales en ausencia de una producción adecuada de PGI₂ antiagregante y tal vez de EDRF del trofoblasto endovascular o de ambos, ocurre activación de plaquetas de inicio en la superficie del vaso.

Las plaquetas se adhieren y liberan constituyentes de gránulos alfa y densos. Se liberan tanto TXA₂ como serotonina y esto hace que se agreguen mayor número de plaquetas. Puede iniciarse la coagulación con generación local de trombina que contribuyen a la agregación plaquetaria e induce la formación de fibrina para estabilizar el trombo plaquetario, y causar infarto placentario. El TXA₂ derivado de plaquetas participa íntimamente en los mecanismos patológicos básicos de la PEE: vasoconstricción, y agregación plaquetaria, según se demuestra por el efecto de bajas dosis de aspirina en la prevención de la enfermedad.

Las plaquetas constituyen la principal fuente de serotonina en la circulación. Cuando la serotonina alcanza las células endoteliales, es destruida en parte por las enzimas endoteliales locales (HCOMT y MAO). Así el efecto de la serotonina derivada de las plaquetas sobre el músculo liso vascular va a depender del estado

de la capa endotelial que lo cubre. Las plaquetas que segregan serotonina, pueden dar una señal para aumentar la síntesis de vasodilatadores PGI₂ y EDRF en un endotelio más o menos íntegro, que aún contenga receptores serotoninérgicos. Este mecanismo brinda protección contra la acumulación excesiva de plaquetas y la formación de un trombo oclusivo mediada por TXA₂ y serotonina. No obstante, la reacción de una pared vascular alterada a la serotonina es diferente pues produce contracción vascular. Debido a que las plaquetas son la fuente principal de serotonina circulante, la mayor agregación plaquetaria en la PEE quizás sea motivo de las cifras elevadas de serotonina que se encuentran en la sangre y placenta de mujeres con PEE, en comparación con las normotensas.

La concentración aumentada de serotonina circulante libre puede causar contracción vascular directa por activación de los receptores S₂, que se localizan en las células del músculo liso vascular, y amplificar la acción vasoconstrictora de ciertos mediadores neurohormonales en particular catecolaminas y angiotensina II. La labilidad de las cifras tensionales en la PEE tal vez refleje la secreción episódica de catecolaminas suprarrenales, que actúan sobre arterias sensibilizadas por la serotonina. Además, la inactivación de la serotonina se modifica en la PEE debido a la pérdida de monoaminooxidasa endotelial y placentaria.

La participación de la serotonina en la PEE se justifica por el efecto terapéutico de la Ketanserina, produciendo disminución de las cifras tensionales y disminución de la agregación plaquetaria.

La PEE se asocia con un aumento de la activación de la coagulación, y riesgo elevado de trombosis puerperal de venas profundas, en comparación con la embarazada normal. El número de plaquetas disminuye antes de que se produzca la enfermedad clínica. La trombocitopenia (< 100.000) es no obstante, poco frecuente. El tiempo de coagulación puede ser prolongado en la PEE y el grado al que llega no tiene ninguna relación con la trombopenia.

En la PEE la actividad de antitrombina III está disminuida, por incremento del consumo, según demuestra el aumento progresivo en los complejos Trombina-Antitrombina III, en comparación con embarazadas normotensas. Estos hallazgos y la disminución concomitante de la Proteína C en la PEE pueden justificar la mayor tendencia a la trombosis.

En mujeres normotensas embarazadas la fibrinólisis está disminuida, pero retorna a la normalidad en la hora que sigue al parto. La menor actividad fibrinolítica en las pacientes con PEE se ha atribuido a un aumento en la concentración plasmática de PAI-1 y PAI-2, el PAI-2 incrementa su concentración después de la semana 20 de gestación en el embarazo normal, en la PEE hay un aumento más precoz. Las cifras de PAI-2 (tipo placentario) se correlacionan de manera significativa con el peso del recién nacido y placentario, estando disminuidas en embarazos con mala evolución fetal.

La PEE severa puede estar asociada a CID, aunque la trombopenia sola es más común y refleja el consumo rápido o el aumento de la activación y degranulación plaquetaria. Algunos autores han demostrado que existe una IgG antiplaquetaria,

que está implicada en la destrucción plaquetaria inmune, aunque otros, sólo detectan una disminución de la vida media.

Existe una interesante interacción entre el suero de embarazadas, y las plaquetas durante el embarazo. Benedetto et al. (1989), encontraron que el suero de mujeres embarazadas normales inhibía el FAP, por lo tanto se inducía mayor agregación plaquetaria, en mujeres con PEE, al no tener esta inhibición.

Otros cambios en la estructura y función plaquetaria ha sido recientemente reconocido. Los receptores de la angiotensina II plaquetaria están bajo "Down-regulation" en el embarazo normal, aunque no necesariamente es paralelo con la elevación plasmática de Angiotensina II (All). Esta "Down-regulation", no ocurre en la PEE, y aunque las concentraciones de All plasmáticas son reducidas, hay una exageración de esta respuesta presora.

FACTORES VASOACTIVOS

Renina-angiotensina-aldosterona.

La concentración de los componentes de este sistema están incrementados en el embarazo normal, y reducidos en la PEE por la menor liberación de renina renal en estas pacientes.

En la PEE la aldosterona, All, y renina están en concentraciones disminuidas con una ratio aldosterona/renina aumentada., aunque existe una reactividad aumentada a la respuesta adrenal con All.

Se ha encontrado que la infusión de ACTH en bajas dosis estimula la aldosterona en mujeres con embarazo normal, pero esta respuesta es considerablemente menor en la PEE, así la ACTH no parece que pudiera estar implicada en la producción de altos valores de la ratio aldosterona / renina que existen en la PEE. Hay alguna evidencia que la inhibición dopaminérgica de la aldosterona puede ser menos llamativa en la PEE que en mujeres con embarazo normal.

En resumen en la mujer con PEE hay una sensibilidad aumentada a este sistema, ya sea por aumento de otras sustancias vasoconstrictoras, por deficiencia de factores vasodilatadores, o por cambios en las estructuras vasculares. Queda claro que la AII, juega un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo placentario, pero la alteración por aumento de la sensibilidad a esta AII, queda todavía por conocerse.

Oxido Nitrico y radicales libres de O₂.

El NO es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria que regula el tono vascular, y provoca vasodilatación. Como en la PEE hay una alteración en el tono vascular, se ha propuesto para explicar el desarrollo de la enfermedad, que este factor estuviese disminuido, ya sea en su liberación o en su producción.

La formación de radicales libres de oxígeno y el aumento de la peroxidación de lípidos pueden constituir el enlace entre mecanismos inmunitarios hipotéticos y la lesión del trofoblasto endovascular y células endoteliales que ocurren en la PEE. Estos radicales libres se producen durante procesos fisiológicos normales, pero su

liberación aumenta durante la isquemia, en situaciones de reperfusión, bajo efectos de factores exógenos, y en reacciones inmunitarias.

La toxicidad asociada a los radicales libres ocurre cuando la producción excesiva desborda a los mecanismos de defensa. Los neutrófilos se activan durante la reacción inmunitaria, y por periodos prolongados de isquemia. En respuesta a la activación, los neutrófilos sufren la llamada "hiperactivación respiratoria" asociada con un aumento de 2 a 20 veces el consumo de O₂ y la secreción de anión superóxido y peróxido de O₂. Además, los neutrófilos metabolizan el Ac. Araquidónico y forman varios eicosanoides hidroxilados, Ac. Hidroxieicosatetranoicos que pueden degradar diversos componentes celulares. La vía de la cicloxigenasa en el metabolismo del Ac. Araquidónico también es fuente de radicales libre de O₂. Son fuentes exógenas de formación de radicales libres de oxígeno, fumar cigarros, y una concentración excesiva de O₂. Se ha dirigido gran parte de la atención al anión superóxido, que se forma cuando el O₂ es reducido por un sólo electrón. El anión superóxido cambia el equilibrio entre PGI₂/TXA₂ a favor de éste último, lo cual conlleva a agregación plaquetaria y vasoconstricción; es citotóxico para las células por conversión oxidativa de ácidos grasos no saturados presentes en membranas, en peróxidos de lípidos que pueden lesionar el endotelio, y son trombogénicos cuando interactúan con el sistema plasmático de la coagulación.

Durante el embarazo normal, la actividad de los radicales libres (y por tanto de los peróxidos lipídicos plasmáticos) aumenta, como resultado de un mayor recambio celular o una disminución de los mecanismos antioxidantes. La actividad de

peroxidación de lípidos se relaciona directamente con la edad gestacional y disminuye después del nacimiento.

La participación de los radicales libres de O₂ en la fisiopatología de la PEE se demostró por encontrar depósitos de pigmentos hepatocelulares de lipofushina en hígados y placentas de pacientes con PEE. En la PEE, tanto la mala adaptación inmunitaria, como el ambiente isquémico que ocurre posteriormente en el lecho vascular placentario, aumentan aún más la peroxidación de lípidos. En pacientes con PEE, en particular cuando es grave, se detectaron cantidades aumentadas de radicales libres de oxígeno antes del inicio de los síntomas, que se correlacionaban con las cifras de tensión arterial. Es posible que la peroxidación de lípidos producidos en la membrana celular se transporten a la sangre lo cual va a producir lesión endotelial diseminada. Debido a los efectos de los productos de oxidación de radicales libres sobre la síntesis vascular de PGI₂, la agregación plaquetaria y la coagulación, es posible que en la patogenia de la PEE los radicales libres de oxígeno contribuyan a la deficiencia de PGI₂, y a la inactivación del EDNR.

Pinto et al. (1991), demostraron que en arteria y vena de mujeres con PEE había una menor liberación de NO, que en mujeres con embarazos normales, en respuesta a la infusión de bradikina. Este descubrimiento, fue también apoyado por Akar et al.(1994), que posteriormente confirmaron la disminución de NO en arteria, no así en vena umbilical.

Esta hipótesis parece atractiva, aunque todavía nadie ha podido confirmarla fehacientemente.

Prostaciclina: Tromboxano.

Otra teoría propuesta, es la deficiencia de PGE2 en la PEE. Se comprobó que la infusión de PGE2 incrementaba el umbral a la respuesta presora de la AII, y a la renina, no obstante la PGE2 se inactiva rápidamente en el pulmón, por lo que se tendió a estudiar como posible factor etiológico a la PGI2.

Las mediciones de estos productos y sus metabolitos son difíciles, no obstante los metabolitos urinarios de la PGI2 y TBX se han utilizado como marcadores, y en las mediciones llevadas a cabo, se ha comprobado, que la PGI2 urinaria está disminuida en la PEE, de forma proporcional a la severidad del cuadro. Había asociación con reducciones similares en la excreción de TBX B2 urinario, movilizándolo el equilibrio hacia el tromboxano. Estos niveles renales, favorecerían la vasoconstricción de la arteriola aferente, con lo que se reduciría la filtración glomerular, motivo por el cual la liberación de renina estaría disminuida.

Se ha demostrado que la placenta de mujeres con PEE, producen menos PGI2 y más TBX que placentas de mujeres con embarazo normal, pero los mecanismos causales permanecen desconocidos.

Esta hipótesis también se presenta como atractiva, a pesar de que las bajas dosis de AAS no prevenga en todas las mujeres con PEE, por lo que se piensa que hay otros factores que coadyuvan en la patogenia de esta enfermedad.

Péptido Natriurético Atrial. (PNA)

El PNA es producido fundamentalmente en la aurícula, en respuesta principalmente al estiramiento auricular y otros factores, aunque también puede producirse en otros sitios como es el caso de la placenta. El PNA provoca vasodilatación y natriuresis. Como la PEE se caracteriza por vasoconstricción y retención de Na, la deficiencia de PNA explicaría estas dos características. Además el PNA también produce disminución de la liberación de renina renal, y disminución de la permeabilidad capilar.

La PEE se asocia con reducción del volumen plasmático, y en muchos estudios se ha comprobado la existencia de valores de PNA elevados. Se piensa que estos valores elevados serían como respuesta a la acción de otros factores, como la AII o catecolaminas, y que su liberación vendría provocada como una respuesta del organismo para intentar defenderse de la vasoconstricción y retención salina.

Endotelinas

Es la sustancia vasoconstrictora más potente conocida hasta la fecha actual. En pacientes con PEE este factor está aumentado, con grandes concentraciones en casos severos.

En fechas recientes, la endotelina atrajo la atención como mediador potencial de la fisiología y fisiopatología cardiovascular. Se identificó la endotelina 1 como causante del efecto vasoconstrictor potente y duradero. Varios estímulos químicos

y mecánicos pueden inducir la síntesis de esta sustancia, como la trombina, angiotensina II y la distensión vascular.

Las cifras de endotelina están disminuidas durante el embarazo normotenso, pero se detectaron aumentos de la concentración de endotelina¹ en la PEE y en el síndrome HELLP. El hecho de que el incremento de la concentración plasmática venosa de endotelina en la PEE no preceda a los signos clínicos, sugiere que el péptido participa en el patrón clínico terminal, que en un momento dado culmina en PEE grave. El suero de enfermas con PEE puede suprimir la producción de endotelina, por lo que estos autores sugieren que dicho suero contiene un factor que tal vez participe en la respuesta homeostática a concentraciones elevadas de endotelina sérica en la PEE. Es posible que este factor inhiba la producción de endotelina o acelere su fragmentación.

La hipertensión extrema que sucede en algunas PEE graves o en el síndrome HELLP pueden ser causadas por un aumento significativo de las cifras de endotelinas, aunque es posible que esto sea consecuencia del daño endotelial extenso. No obstante, todavía queda por dilucidar en nuevos estudios el efecto patogénico de la endotelina en la PEE, ya que el pulmón inactiva casi toda la endotelina circulante.

En resumen podríamos concluir, que existe una susceptibilidad genética y unos factores inmunológicos, o una mala adaptación inmunitaria entre el aloinjerto fetal (paterno) y el tejido materno que causarían una alteración en la implantación uterina del trofoblasto. Esta alteración de la implantación, condicionaría un cambio

en la estructura vascular, resultando una disminución en el flujo feto-placentario, lo que originaría una alteración sistémica provocada por daño endotelial, sustentado por factores de liberación celular, produciendo cambios bioquímicos, entre los que se incluyen: activación de la cascada de coagulación, incremento de la sensibilidad de factores presores como la AII, incremento en la relación TBX/PGI2, lo cual da lugar a fenómenos de vasoconstricción e incremento de la activación plaquetaria, liberación de endotelina, etc... El efecto de la vasoconstricción sobre los distintos órganos, originaría las alteraciones a esos niveles, por defecto de flujo sanguíneo, aparte de la formación de trombos que causa la CID, que aumentaría las alteraciones del flujo sanguíneo a estos órganos.

Aunque aún no se ha establecido el papel preciso del daño endotelial como suceso que inicia la patogenia de esta enigmática enfermedad, hay suficientes claves como para considerar a la PEE como enfermedad multisistémica con disfunción endotelial como vía final en su causa y patogenia.

HEMODINAMICA EN EL EMBARAZO NORMAL

Las cifras de tensión arterial disminuyen en el principio del primer trimestre, y alcanza la máxima disminución a la mitad del embarazo. La tensión arterial diastólica disminuye más que la tensión arterial sistólica, creando así un incremento en la onda del pulso. La frecuencia cardiaca aumenta en el transcurso del embarazo. El gasto cardiaco aumenta casi un 40%, alcanzando la cota máxima a las 32 semanas de gestación, permaneciendo más o menos constante o disminuyendo hasta el final del embarazo.

La resistencias vasculares disminuyen durante la primera mitad del embarazo, lo que se traduce en un aumento del gasto cardiaco. Cerca del embarazo a término estas resistencias se elevan.

Así en el embarazo normal, existe un volumen plasmático elevado, acompañado de vasodilatación periférica, retención gradual de Na y agua, e incremento del gasto cardiaco.

HEMODINAMIA EN LA PACIENTE CON PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA

La presión arterial media, el gasto cardíaco, y la resistencia vascular son las variables que describen el tipo de riego sanguíneo en la circulación sistémica.

Los determinantes del volumen plasmático y hemodinámica son:

*Retención o excreción de Na y agua.

*Salida de agua transcapilar.

*Llenado cardíaco y función ventricular.

*Resistencias vasculares

Para comprender la hemodinámica que caracteriza a la PEE es necesario conocer los cambios y características del embarazo normal.

HEMODINAMICA EN PEE:

La hemodinámica de la PEE se caracteriza por un aumento de las resistencias vasculares, hipertensión arterial, disminución de la perfusión periférica y del gasto cardíaco. El volumen plasmático está disminuido en la PEE .

Estudios ecocardiográficos concluyen, que la reducción del GC está íntimamente ligada al incremento de la postcarga, y a una reducción de la precarga.

Los estudios sobre gasto cardíaco, han sido conflictivos, ya que hay grupos que lo encuentran disminuido, y otros que lo encuentran aumentados o normales.

Wallenburg (1988), revisó estos datos, y concluyó que en los estudios en donde el GC estaba elevado o normal, eran pacientes sometidos a esfuerzos, o por la infusión de líquidos IV, o infusión de drogas antihipertensivas. No obstante, Blanco Coronado observó 17 pacientes en situación basal, en donde el gasto cardíaco estaba aumentado.

No hay datos definidos, sobre los factores de los que depende la redistribución regional del gasto en esta patología, pero parece ser que los órganos que más sufren son hígado, riñón, cerebro, y placenta.

Guyton propuso un modelo de hipertensión arterial esencial donde la fase lábil temprana del proceso se caracterizaba por un alto gasto cardíaco y disminución de las resistencias. Conforme avanza la hipertensión arterial, las resistencias se incrementaban en respuesta a una menor perfusión tisular y produciría hipertensión arterial con vasoconstricción fija. Parece que existe un mecanismo parecido en la PEE.

El hallazgo de una función ventricular hiperdinámica y no deprimida como en un principio se creía, ha dado lugar al uso de Betabloqueantes en el tratamiento de la hipertensión arterial en esta patología. Estos fármacos estarían más indicados en esta situación hiperdinámica, más que los vasodilatadores.

MODIFICACIONES DEL VOLUMEN INTRAVASCULAR

La retención renal de Na y agua en la PEE, no está presente en la 1ª mitad del embarazo, y probablemente ocurre cuando comienza la clínica. Esto podría ser

secundario a la disminución de la filtración glomerular, mediada por el aumento de la sensibilidad a la AII.

En estudios recientes se ha comprobado que las pacientes con PEE tienen cifras elevadas del PNA. Si el volumen plasmático estuviese disminuido funcionalmente, sería de esperar el hallazgo de cifras reducidas de este factor, que provocaría la retención de sal y agua. Estos datos contradictorios produjeron controversias en cuanto a la naturaleza de la PEE.

Se ha demostrado que en la PEE el volumen plasmático está reducido, pudiendo llegar a cifras de 30-40% de reducción, y la distribución de volumen corporal total está alterado, debido a una redistribución del volumen plasmático al espacio extravascular, probablemente debida al aumento de permeabilidad capilar, por rotura endotelial, y quizás por disminución de la presión oncótica, lo cual provocaría fenómenos de hemoconcentración. Esta limitación a la expansión de volumen quizás esté entorpecida por la vasoconstricción de los lechos de capacitancia, sin embargo esta vasoconstricción puede ser también la causa y no la consecuencia de la pérdida de volumen intravascular.

El edema pulmonar puede deberse a esta depresión miocárdica, pero la causa más importante es debida a extravasación de fluidos por el aumento de la permeabilidad capilar, y a la disminución de la presión oncótica

ESPECTRO CLINICO ENTRE PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA

La PEE ocurre sobre todo en nulíparas, normalmente después de la mitad de gestación (posterior a las 20 semanas) y a menudo cerca del parto. Esta enfermedad puede progresar a una fase de convulsiones o coma, situación que define a la eclampsia, la cual es una situación amenazante para la vida. El origen de la eclampsia parece estar en una vasoconstricción grave a nivel cerebral, y su manifestación es indistinguible de un ataque de gran mal. La frecuencia de eclampsia ha disminuido notablemente con los años, en una relación directa con la mejora de los cuidados pre y postnatales.

Se ha observado entre pacientes con PEE una mayor frecuencia de historia familiar de trastornos convulsivos. Conviene tener presente la influencia que en una paciente con epilepsia latente no diagnosticada, tienen las modificaciones propias del embarazo, y en especial las que se producen en la PEE, algunos autores sugieren que la aparición de convulsiones en la PEE es meramente un reflejo de la diátesis epiléptica de una paciente.

Así podríamos catalogar a la eclampsia como un cuadro que se instaura en la PEE, cuando se alcanza una gravedad clínica. Suele comenzar en el último trimestre del embarazo. Podríamos clasificarla como preparto (50%), intraparto, o postparto, siendo esta última de aparición en las primeras 24 horas del puerperio, y es extremadamente raro que esto suceda después de las 48 horas del puerperio.

Normalmente existen signos premonitorios de eclampsia, que se comentan después, aunque en ocasiones las convulsiones pueden aparecer súbitamente y sin aviso en mujeres asintomáticas que sólo tienen Hipertensión arterial.

Los signos que nos deben poner alerta, como indicadores de situación grave de la paciente, y como signos premonitorios de comienzo de eclampsia son:

*TAS > 160 mm Hg, o TAD > 110 mm Hg

*Proteinuria de nueva presentación \geq 2 gr./24 h, o 100 mg/dL en orina.

*Incremento de creatinina >2 mg/dL.

*Contaje plaquetario < 100.000 , con evidencia de anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos, y/o incremento de LDH, y bilirrubina directa)

*Aparición de dolor abdominal, especialmente epigástrico, y en región superior derecha. Nauseas y vómitos.

*Cefaleas, alteraciones visuales, y otras alteraciones de SNC.

*Descompensación cardíaca (EAP): Normalmente asociada con cardiopatía o Hipertensión arterial crónica.

*Hemorragias retinianas, papiledema.

*Presencia de crecimiento intrauterino retardado y descenso del volumen de orina, la cual requiere vigilancia especial.

Es raro que la eclampsia se instaure sin síntomas premonitorios, y es variable el número de episodios.

El cuadro comienza con la acentuación de los pródromos, a los que se suman unos rictus faciales peculiares. A esto, le sigue la fase tónica, con una contracción generalizada, de 15-20 seg de duración. A continuación aparece la fase clónica, de una duración aproximada de 1 minuto, fase en la que pueden producirse lesiones como mordeduras linguales, incluso apnea. La fase de convulsión concluye con la aparición de coma de duración variable.

Un episodio de eclampsia puede ser causa de muerte fundamentalmente como hemos comentado anteriormente por hemorragia cerebral, por edema pulmonar debido a insuficiencia cardíaca o a una grave acidosis respiratoria o metabólica.

También es posible la aparición de fiebre elevada, posiblemente de origen central, con un significado pronostico grave.

Habitualmente existe cianosis, oliguria, y eliminación por orina de abundantes proteínas y cilindros.

El estudio electroencefalográfico en la fase previa a la eclampsia no ofrece alteraciones que permitan predecir la intensidad del cuadro, y por el momento no ha podido observarse, una correlación entre EEG y la tensión arterial, edemas, proteinuria, síntomas cerebrales o hallazgos retinianos. En el curso del ataque, el EEG, refleja un patrón similar al de un estado epiléptico sin cambios locales.

La PEE normalmente regresa a las 24-48 horas después del parto, aunque puede verse hasta 7 días posterior al embarazo. Si apareciese cuadro de Hipertensión arterial con convulsiones, más tarde a esta fecha, debería hacerse el diagnóstico diferencial de otras causas de convulsiones. Un síndrome parecido, posterior al 10° día postparto ha sido descrito en mujeres que reciben bromocriptina o inhibidores de la producción láctea.

La mortalidad de la eclampsia es del 1%. Las complicaciones más peligrosas son: daño permanente del SNC por crisis recurrentes, alteraciones por sangrado, insuficiencia renal, y muerte.

La mortalidad perinatal es del 37.9%, y sus causas son: infartos placentarios, retardo de crecimiento uterino, abrupcio placentae, e hipoxemia por la vasoconstricción uterina.

CUADRO CLINICO DE ECLAMPSIA

A menudo la manifestación inicial en una paciente eclámpica para el anesthesiólogo en obstetricia es la actividad convulsiva o un estado postictal. La primera es de tipo tonicoclónico y, por definición, incluye contracciones musculares rítmicas generalizadas seguidas por un periodo de apnea. La paciente eclámpica está, por tanto, en riesgo de paro cardiopulmonar, broncoaspiración de contenido gástrico, hipoxia y acidosis. No se conocen bien las causas de las convulsiones, aunque se han señalado varios procesos para su aparición. Las zonas de vasoespasmo cerebral pueden ser suficientemente extensas para

producir isquemia focal que a su vez causa convulsiones. Además las alteraciones patológicas del riego sanguíneo cerebral y el edema cerebral inducido por el vasoespasmismo pueden causar no solo cefalea, trastornos visuales e irritabilidad, sino también convulsiones. Es importante señalar que cuando hay convulsiones, deben tenerse en mente otros procesos neurológicos subyacentes, como epilepsia, meningitis, encefalitis, accidentes vasculares y tumores cerebrales, sobre todo 24 horas posterior al parto.

LABORATORIO Y GABINETE EN LA PACIENTE CON PREECLAMPSIA - ECLAMPSIA

El control precoz y periódico del embarazo, con evaluación de los parámetros clínicos y analíticos constituye un buen método de diagnóstico.

La anamnesis, investiga la presencia de HTA previa al embarazo o durante él, la aparición de edemas, el incremento del peso en una semana superior a 0,5 gr., así como la existencia de factores de riesgo: edad, clase social, paridad, gemelaridad, hidramnios, tabaco o dieta. También un buen examen físico general, con medición de la tensión arterial en posición sentada, con el brazo situado a la altura del corazón, evitando factores extrínsecos que puedan modificarla, confirmando mediante dos tomas separadas al menos en 6 horas. Exploración neurológica completa, estudio del fondo de ojo y el EKG.

Los análisis de laboratorio recomendados para las mujeres que desarrollan hipertensión en la segunda mitad del embarazo son los siguientes:

a) Hemoglobina y hematócrito: la hemoconcentración apoya el diagnóstico de PEE y es un indicador de gravedad. Sin embargo, los valores pueden estar reducidos si la enfermedad se asocia a hemólisis. El frotis sanguíneo nos permite observar la existencia de anemia microangiopática (esquistocitos), que apoyaría el diagnóstico de PEE.

b) Estudio de coagulación: recuento de plaquetas (los niveles reducidos sugieren una PEE grave). La concentración de fibrinógeno suele ser normal o ligeramente

elevada, siendo rara encontrar niveles de fibrinógeno menores de 200 mg/dl. El tiempo de trombina puede alargarse hasta en un 50%. Recientemente se ha observado que la determinación del dímero D, un péptido derivado específicamente de la degradación de la fibrina (valores > 0.5 mg/dl), pueden estar asociados con formas más graves de PEE.

c) Bioquímica: Los niveles de ácido úrico disminuyen normalmente al comienzo del embarazo, manteniéndose bajos durante el segundo trimestre, para aumentar después lentamente a lo largo del tercer trimestre hasta alcanzar al término del embarazo niveles cercanos a los de las no gestantes. En la mayoría de los casos de la PEE leve o moderada los niveles de ácido úrico son similares de las pacientes normotensas a término. La elevación marcada del ácido úrico, el BUN y la creatinina solo se da en la PEE grave. La elevación de las enzimas hepáticas indican afectación hepática al igual que la LDH que además estaría asociada a la presencia de hemólisis y sugiere gravedad..

d) Orina: Proteinuria de 24h así como el estudio del sedimento urinario. La albúmina puede estar disminuida en ausencia de proteinuria intensa y esto puede ser debido a la presencia de fugas capilares o la disfunción hepática. Las mujeres con riesgo elevado de PEE tienen un aumento de la excreción de calcio en orina de 24 horas.

e) Ecografía basal: en las mujeres con PEE moderada o grave, es frecuente registrar dimensiones correspondientes a una edad entre 2 y 4 semanas menor de la esperada, que sugieren la presencia de un crecimiento fetal intrauterino

retardado. Las relaciones cabeza/abdomen y fémur/abdomen suelen ser anormalmente elevadas en estos casos.

f) La prueba de monitorización fetal no estresante (PNE) y la prueba estresante de respuesta a las contracciones, resultan útiles cuando se requiere una rápida evaluación fetal. La PNE se realizará al menos cada semana, si la madre refiere disminución de los movimientos fetales o existen indicios clínicos o ecográficos de crecimiento intrauterino retardado.

MONITOREO EN TRANSANESTESICO

Equipo de resucitación, monitor electrocardiográfico. En preeclampsia leve. Monitores de rutina (ECG, TA no invasiva, oxímetro de pulso, capnógrafo, estetoscopio precordial).

En preeclampsia severa. Monitores de rutina más una línea arterial, PVC o Swan-Ganz. (Indicaciones: edema pulmonar, oliguria, hipertensión intratable, hipovolemia por hemorragia que requiere recuperación masiva de líquidos). La meta es mantener una PVC de 4-6 y una PAP en cuña de 8-10. Use los vasopresores con precaución ya que las pacientes pre-eclámpicas son más sensibles a estas drogas que las embarazadas normales. Se recomienda su uso en pequeñas dosis (efedrina en incrementos de 2.5 mg).

TRATAMIENTO

Los propósitos principales de obstetra y anesthesiólogo son eliminar las convulsiones, establecer una vía aérea permeable y lograr la seguridad de madre y feto al evitar otras complicaciones por convulsiones repetidas, como broncoaspiración, hipoxia y acidosis materna. Son complicaciones adicionales de la preeclampsia eclampsia el desprendimiento prematuro de placenta, edema pulmonar, ceguera cortical transitoria, psicosis postparto, etc.

El reconocimiento temprano de la enfermedad es la clave para realizar un tratamiento adecuado. Para ello el medico debe conocer una serie de indicadores que le ayude a diferenciar el grado de gravedad de la enfermedad.

Por lo tanto es necesario prestar mucha atención a cambios sutiles en la presión arterial y en el peso. Los objetivos consisten en prolongar el embarazo ya sea hasta el término o hasta alcanzar la madurez pulmonar fetal, evitando al mismo tiempo la progresión a una enfermedad grave y a ECL. Los factores críticos son la edad gestacional del feto, el estado de madurez pulmonar fetal y la gravedad de la enfermedad materna. La PEE-ECL a partir de la semana 36, se trata con inducción del parto independientemente de la gravedad de la enfermedad. Antes de la semana 36, la PEE-ECL sugiere la inducción del parto, excepto en circunstancias poco comunes asociadas con premadurez extrema en cuyo caso puede intentarse la prolongación del embarazo y la actitud expectante.

El dolor epigástrico, trombocitopenia y alteraciones visuales son indicaciones para realizar el parto con urgencia.

En una revisión del tratamiento no farmacológico de la PEE, Brown encontró escasos motivos para apoyar las manipulaciones dietéticas, así como la expansión de volumen o el reposo en cama. La mayoría de los especialistas no recomiendan la restricción de sal ni los diuréticos ya que pueden producir un empeoramiento de la función renal, con agravación de la hipovolemia ya presente. La expansión de volumen con coloides o cristaloides se ha asociado a edema pulmonar en la madre, aunque se puede considerar en la PEE con evidencia de reducción volumétrica, en forma de una sola dosis durante el parto o de tratamiento de días alternos cuando se pretende prolongar en embarazo. El agua corporal está aumentada, pero hay contracción del volumen intravascular, y la mujer con PEE es muy sensible a estos cambios de volumen. No obstante hay un aumento de RVS por la vasoconstricción, y la administración de fluidos no revierte esta vasoconstricción. Así el incremento de fluidos podría provocar EAP, por ello estaría indicada la monitorización de la arteria pulmonar, en estas pacientes. Finalmente, el reposo en cama puede ofrecer alguna ventaja al feto y forma parte del tratamiento estándar, pese a no haber pruebas definitivas de su utilidad.

Las indicaciones de la inducción del parto son el empeoramiento de los síntomas maternos, datos de laboratorio de disfunción de órganos diana o el deterioro del estado fetal. Como opciones para el control fetal con el objetivo de intentar prolongar el embarazo están las pruebas no estresantes realizadas dos veces por semana, y los perfiles biofísicos semanales o bisemanales con evaluación del

crecimiento fetal determinada por amniocentesis. En la PEE grave, sin embargo el tratamiento conservador, con hospitalización, reposo en cama, tratamiento para mantener la TAD entre 90-100 mm Hg y la evaluación fetal, aporó malos resultados, con una tasa de mortalidad perinatal del 87%.

Por tanto el tratamiento va dirigido a:

- * Reposición de la volemia.
- * Tratamiento del vasoespasmo.
- * Tratamiento del metabolismo ácido-básico, y alteraciones electrolíticas.
- * Corregir alteraciones de la coagulación.
- * Reducir la irritabilidad del SNC.
- * Control de la Hipertensión arterial.
- * Intentar disminuir o erradicar los posibles efectos adversos de la medicación antihipertensiva.

La paciente debe ser monitorizada, procediendo a la medición de la TA, cantidad de proteinuria, y síntomas de progresión. Debe determinarse por Eco la edad gestacional para el manejo óptimo del feto, si hubiese progresión de los síntomas.

Si la paciente presenta PEE grave, el tratamiento consistirá en: 1) prevenir las crisis, 2) controlar la hipertensión arterial y 3) extraer el feto.

Prevenir las crisis.

Sulfato de magnesio. Es el fármaco ideal en el tratamiento y profilaxis de las crisis en las gestantes con PEE y eclampsia, dado su relativa inocuidad, y amplio margen terapéutico. Sus efectos son anticonvulsivos y vasodilatadores.

El efecto anticonvulsivante parece que se produce a nivel periférico, bloqueando la transmisión neuromuscular por disminuir la liberación de acetilcolina en respuesta a los potenciales de acción neuronales. Es muy efectivo como anticonvulsivante, previniendo nuevos ataques y manteniendo el flujo fetal. En los recién nacidos de madres tratadas con sulfato de magnesio, se han detectado depresión respiratoria e hiporreflexia. Se han desarrollado protocolos de administración IV e IM de magnesio. Es preferible la administración IV por facilidad manejo y tiempo corto terapéutico. El sulfato de magnesio no es un fármaco inocuo, por lo que es necesario monitorizar a las pacientes que lo reciben para evitar sus efectos colaterales. Las variables clínicas que hay que monitorizar son el volumen urinario, el reflejo rotuliano y la función respiratoria. dado que el magnesio se elimina por vía renal, es muy importante monitorizar el volumen urinario el cual suele estar disminuido en las pacientes con PEE grave. Ello puede hacer que sus niveles sean elevados y se produzca parada respiratoria o cardiaca. Para la administración intravenosa continua es necesario mantener un gasto urinario mayor de 20 ml/h, los reflejos osteotendinosos profundos deben estar conservados y el ritmo respiratorio debe ser superior a 14/min. Ante cualquier disminución en alguno de estos indicadores, se reevaluará la velocidad de infusión del sulfato magnésico.

La desaparición del reflejo rotuliano es un signo muy importante, ya que constituye el primer aviso de que se está produciendo toxicidad. El reflejo rotuliano suele desaparecer cuando la concentración plasmática de magnesio alcanza los 8-10 mEq/l. Cuando se llega a esta situación, el fármaco debe seguir administrándose de forma discontinua hasta que se recupere el reflejo. En estas condiciones, los niveles plasmáticos pueden seguir aumentándose hasta alcanzar las concentraciones, generalmente por encima de los 12 mEq/l, por encima de las cuales puede producirse depresión o parálisis respiratoria. La cardiotoxicidad con prolongación de los intervalos PR y ensanchamiento del complejo QRS así como del QT, pueden observarse con concentraciones séricas de magnesio mayores de 10 mEq/l.

Las dosis de ataque recomendada es entre 4-6 gr. IV en 5 min, pudiéndose repetir a los 15 minutos, si no se yugulan las crisis, seguidos de una perfusión de 1-3 gr./h (en caso de insuficiencia renal crónica habría que disminuir las dosis), controlando los niveles de magnesio en sangre cada 6 horas y ajustar para mantener el magnesio sérico entre 4.8 y 9.6 mg/dl. Se recomienda continuar tratamiento con Mg después de 24 horas del parto.

El exceso de calcio aumenta la cantidad de acetilcolina liberada en respuesta a los potenciales de acción neuromuscular. Por ello cuando existen signos de hipermagnesemia, el antídoto más lógico es el gluconato cálcico, que administraremos a dosis de 10 ml de solución al 10% e inyectado durante 3 min.

Fenitoina. La fenitoina también es un anticonvulsivo eficaz. Puesto que casi el 10% de las eclampsias tratadas con sulfato de magnesio presentan convulsiones repetitivas, la fenitoina brinda la ventaja de proteger de forma prolongada contra las crisis en el periodo periparto. Actúa inhibiendo la propagación de la actividad del foco donde se origina la crisis hacia la corteza motora. La experiencia en el tratamiento con fenitoina de las mujeres con PEE es limitado. Su administración requiere monitorización cardiaca y cálculo cuidadoso de dosis. La experiencia es limitada en la PEE grave. Se recomiendan dosis bajas de comienzo, ya que producen hipoalbuminemia.

La dosis inicial en el tratamiento es de 15-25 mg/kg. según el peso del paciente, de forma lenta sin superar nunca los 25 mg/min. Se evita así la toxicidad cardiovascular y la depresión del sistema nervioso central. Después de la dosis inicial a las pacientes que necesiten profilaxis continuada se les administrará una segunda dosis intravenosa de 500 mg, 12 horas después de terminar la primera infusión y en función de los niveles séricos.

Para la profilaxis, la fenitoina se administra en dosis de 100 mg por vía intravenosa o intramuscular cada 4 horas. El tratamiento oral con fenitoina debe mantenerse durante varios días después del parto.

Entre las posibles ventajas de la fenitoina sobre el sulfato de magnesio estarían, la falta de actividad tocolítica, mejor tolerancia de la paciente, vida media más prolongada y la posibilidad de la vía oral

Diacepam. El diacepam también ha sido utilizado en el control urgente de las crisis convulsivas, pero tiene desventajas como son la vida media corta, y los efectos depresores al SNC, y respiratorio fetal. No obstante, puede utilizarse, con grandes ventajas en asociación con el Sulfato magnésico. Las dosis a utilizar son de 5 a 10 mg IV, seguido de una perfusión que variará según el grado de conciencia de la paciente (2-4 mg/h)

Controlar la hipertensión arterial.

La Hipertensión arterial severa (tensión arterial mayor de 170/110 mm Hg), en el embarazo constituye una situación de emergencia. Es mandatorio disminuir la tensión arterial tan pronto como sea posible, y a ser posible con terapia parenteral, por la rapidez, y mejor manejo de la paciente. La inducción de hipotensión en el tratamiento, puede provocar insuficiencia placentaria aguda por el déficit de flujo sanguíneo, por lo que deberemos mantener la TAD alrededor de 90 mm Hg. Los fármacos más frecuentemente utilizados según "Australian Society for the study of Hipertension in Pregnancy consensus recommendations" son los siguientes:

Hidralazina. Es un vasodilatador arteriolar, actúa directamente sobre el músculo liso, disminuyendo la resistencia vascular periférica. Es el antihipertensivo que mayor experiencia ginecológica tiene, y el de elección en la actualidad. Los efectos colaterales más frecuentes son la taquicardia, aumento del gasto cardíaco y disminución de la perfusión uteroplacentaria, la cual puede ser observada por la aparición de desaceleraciones fetales tardías, esto ocurre con más frecuencia cuando la presión diástolica desciende bruscamente por debajo de 80 mm Hg.

Se comienza con 5 mg IV, que se repiten cada 20 minutos, hasta una dosis máxima de 40 mg. El uso oral se debe comenzar con 25 mg cada 6 h, e ir subiendo hasta alcanzar un máximo de 300 mg/d.

La hidralazina puede provocar distress fetal.

Nitroprusiato sódico. El nitroprusiato relaja el músculo liso arteriolar y venoso, e impide la entrada y activación intracelular del calcio. Está relativamente contraindicado, ya que al metabolizarse a tiocianato puede producir toxicidad significativa sobre el feto., motivo por el cual debe utilizarse sólo en casos refractarios, y en corto espacio de tiempo. Su efecto es inmediato y su duración es corta. Puede provocar severas hipotensiones, y por tanto disminuye el flujo fetal. La dosis de comienzo es de 0.2m /Kg./min.

Metildopa. Los primeros estudios del manejo de la hipertensión arterial en el embarazo, incluían la metildopa, pero la mayoría de los pacientes estudiados tenían hipertensión arterial esencial, o PEE sin proteinuria. Cuando se utiliza metildopa en esta patología, hay efectos secundarios como adormecimiento, depresión, hipotensión postural. Su uso en la PEE es inadecuado por la lentitud de acción y su larga vida media. Las dosis utilizadas son de 250-500 mg IV, repitiendo dosis cada 6-12 horas.

Betabloqueantes. Su mecanismo de acción, es la disminución del gasto cardiaco, por la disminución del ino y cronotropismo, sin ningún efecto sobre el aumento de RVS.

El retraso de crecimiento intrauterino, y la hipoglucemia neonatal son complicaciones que pueden estar presentes, y aunque es común la bradicardia, raramente se necesita apoyo farmacológico. Esta bradicardia asintomática está en relación con la disminución de crecimiento intrauterino, y el posible distress fetal.

El Atenolol no obstante, dado a largo plazo, tiene una incidencia del 25% de retraso de crecimiento fetal, posiblemente este hecho esté relacionado, con la bajada de la tensión arterial por disminución del gasto cardiaco, pero las RVS permanecen elevadas, por lo que habría una disminución del flujo uteroplacentario, por lo cual no debe darse como droga de 1ª línea en el tratamiento. Estas drogas pueden disminuir aún más el bajo gasto cardiaco a la que está sometida la enferma. El labetalol es un bloqueante alfa y beta, es eficaz para el tratamiento de la hipertensión grave y puede administrarse mediante infusión intravenosa o intermitente. La infusión continua se inicia a una dosis de 2 mg/min., ajustándose según la respuesta: la infusión intermitente se empieza con 20 mg, administrados durante 2 min. Después van administrándose dosis adicionales de 20-40 mg a intervalos de 10 min, hasta conseguir los efectos deseados.

Diuréticos. El papel de los diuréticos en la PEE, es controvertido desde hace muchos años. Sabido es que disminuyen el volumen intravascular, de base ya depletado, y que aumenta la urea sérica, la cual es un indicador de mal pronóstico en la PEE, de por sí ya aumentados en la PEE. En un estudio donde se trataban 700 mujeres con diuréticos, se encontró que no influía sobre la mortalidad perinatal. Se utilizan, si se demuestra signos de fallo cardiaco izquierdo.

Nifedipina. Es un bloqueante de los canales del calcio, por tanto vasodilatador periférico y un buen tocolítico. Se absorbe rápidamente por vía oral y alcanza su máximo efecto 30 min. después de la ingestión. No debemos olvidar que el sulfato de magnesio puede potenciar el efecto de los bloqueantes de los canales de calcio ocasionando una hipotensión brusca e intensa. No disminuyen el Gasto cardíaco. la dosis inicial es de 10 mg, y 10-20 mg cada 4-6 horas, en función de la respuesta de la presión arterial. Habitualmente no son necesarias dosis mayores de 120 mg/día. Utilizada conjuntamente con Sulfato magnésico, provoca severos cuadros hipotensivos, sin que se conozca la causa, también se han visto casos de bloqueo neuromuscular en esta asociación. Se ha demostrado por doppler que la Nifedipina no afecta adversamente sobre la hemodinámica feto-placenta, por lo que mantiene el flujo a este nivel, aunque produzca disminución de la tensión arterial, esto es un punto importante a la hora de indicar un buen antihipertensivo en esta patología. A diferencia de otros antihipertensivos, no alteran la frecuencia cardíaca fetal. Otras acciones de la nifedipina serían: Incrementan el flujo renal, y natriuresis, disminuyen los niveles de Tromboxano, por lo que incrementa la ratio entre Prostaciclina/Tromboxano. Se sabe que la nifedipina parece revertir la trombocitopenia causada por la PEE, con lo cual sería beneficiosa en el "Síndrome HELLP".

En estudios realizados por Levin et al., y otros investigadores (Fenakel et al., Waiss-Rodriguez, Villareal-Ordaz), comparando la hidralazina con nifedipina, se demostró, que las cifras de tensión arterial era mejor controlada con Nifedipina, que reducía la morbilidad neonatal, y que no existían episodios hipotensivos, por

ello, aconsejan esta droga como de primera elección, para el control de la tensión arterial. Además la Nifedipina añade la ventaja de uso oral en vez de IV en el control de la Hipertensión arterial aguda. No obstante la hidralazina, es la droga antihipertensiva que más se utiliza en la PEE, y con la que se tiene mayor experiencia. Este autor, también resalta, el mejor control, y menores efectos una vez conseguida la estabilidad hemodinámica de la embarazada.

IECA. Esta droga no debe usarse en el embarazo, ya que produce oligohidramnios, y anuria neonatal. La circulación fetal es dependiente de la angiotensina II, por lo que la administración de IECA provocan hipotensión severa en el feto

Nitroglicerina. Esta droga ha sido también utilizada. Incrementa el flujo uterino. De todas maneras, puede disminuir la precarga, por lo que disminuye el gasto cardiaco. Los efectos de la nitroglicerina pueden ser mínimos en situaciones severas. No es de elección en la PEE.

Extracción del feto

Una vez que la tensión arterial está controlada, el siguiente punto será la decisión de terminar o no el embarazo, y proseguir un tratamiento continuado de la Hipertensión arterial .

La decisión de extraer el feto en una paciente con PEE grave es relativamente simple cuando la edad gestacional es de 36 semanas o mayor. Sin embargo la decisión se hace más difícil cuando la paciente no ha cumplido las 36 semanas de

embarazo, siendo particularmente complicada cuando la edad gestacional es menor de 30 semanas. El problema consiste en sopesar los riesgos maternos asociados a la continuación del embarazo y los riesgos fetales asociados a un nacimiento prematuro.

Las indicaciones para terminación de embarazo Siempre considerando la edad gestacional, madurez, y tamaño fetal, son las siguientes:

*Absolutas:

a) Maternas: Convulsiones, Irritabilidad cerebral, fallo cardiaco. Oliguria (< 20 ml/h), Hipertensión incontrolable, Aumento de creatinina plasmática en más del 50%, trombopenia (< 150.000), anemia microangiopática, clínica de abrupcio placentae.

b) Fetales: Distress fetal.

*Relativas:

a) Maternas: Hipertensión grave, Dolor epigástrico, Proteinuria severa.

b) Fetales: Cese de crecimiento fetal.

No debe inducirse el parto hasta que la paciente, no se encuentre en situación estable.

Las indicaciones de ingreso en UCI:

*Inestabilidad o hipertensión severa.

*Incremento de la proteinuria.

*Irritabilidad cerebral.

*Alteración de la función renal o hepática (aumento de creatinina, y transaminasas).

*Alteración de la coagulación (conteo de plaquetas por debajo de 150.000).

*Cese de crecimiento fetal

Síndrome HELLP. Caracterizado por la presencia de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y recuento plaquetario bajo. El tratamiento incluye lo siguiente:

a) Iniciar la inducción de oxitocina, para provocar el parto vaginal. Si se prevé que el parto va a prolongarse más de 12 horas tras el comienzo de la inducción es preferible realizar cesárea

b) Transfundir plaquetas solo cuando el recuento plaquetario sea inferior a 20.000/mm³, o menor de 40.000/ mm³ si la paciente presenta signos de alteración de la hemostasia. Después del parto, el recuento plaquetario aumenta rápidamente a partir del tercer día. Administraremos concentrados de hematíes si el hematocrito desciende por debajo del 30%.

c) La presencia de oliguria, nos indica la necesidad de monitorizar adecuadamente la presión venosa central, para controlar la reposición de líquidos.

d) Las pacientes que presentan un deterioro progresivo a pesar del tratamiento convencional, podría ser útil la realización de plasmáferesis.

PEE y edema pulmonar. En ocasiones su presencia es iatrogénica, al utilizar un tratamiento agresivo con soluciones cristaloides para lograr una expansión del volumen intravascular. Es necesaria la pulsioximetría arterial y la monitorización hemodinámica con un catéter de Swan Ganz. Si la presión de enclavamiento (PCP) es mayor de 20 mm Hg, sospecharemos el fallo de la bomba y la sobrecarga de volumen por lo que iniciaremos el tratamiento con inotropos y diuréticos. Si la PCP es normal, nos indicará que la causa es debido a un fenómeno de trasudación capilar al espacio alveolar, y por tanto el objetivo terapéutico será mantener un apoyo respiratorio adecuado incluso si es necesario se procederá a la intubación y conexión a ventilación mecánica. La extracción del feto debe realizarse rápidamente.

Alteraciones electrolíticas. La hiponatremia e hiperpotasemia, son habitualmente el resultado de la restricción salina y del uso de diuréticos. El déficit de sodio debe corregirse para prevenir el colapso circulatorio postparto. Calcularemos el déficit de sodio y administraremos una cantidad suficiente en forma de ClNa al 3% para compensar el 50% del déficit, siempre vigilando estrechamente, el riesgo de sobrecarga circulatoria. La hiperpotasemia rara vez supera los 5.5 mEq/L y en la

mayoría de los casos, se puede corregir mediante la administración de bicarbonato sódico.

Colapso circulatorio postparto. Ocasionalmente las pacientes con PEE grave pueden presentar shock postparto. Si éste no se corrige con rapidez, puede ser la causa de la presencia de necrosis tubular, síndrome de Sheehan o de la muerte materna. La hipovolemia por disminución del volumen intravascular total en la PEE grave, la pérdida de sangre durante el parto, la desaparición del vasoespasmo tras el parto además de otros factores pueden ser los causantes de colapso circulatorio postparto. El tratamiento es similar al de cualquier tipo de shock hipovolémico.

Fallo renal agudo. La situación más habitual, es una paciente con PEE moderada o grave y que presenta un gasto urinario menor de 30 ml/h. En estos casos la administración de líquidos, nos permite mejorar la perfusión renal. Sin embargo en ocasiones, la paciente no responde y la oliguria se hace más persistente. La decisión de realizar cesárea o de tratar con fluidos intravenosos y diuréticos no es sencilla, pues ambos tratamientos suponen un riesgo importante tanto para la madre como para el feto. En cualquiera de los casos debemos siempre finalizar el parto así como realizar un manejo adecuado de la volemia y diuréticos.

Abruptio placentae. El desprendimiento prematuro de la placenta ocurre en aproximadamente en el 7% de las gestantes con eclampsia. Su tratamiento no difiere del que se aplica en otras circunstancias.

Hemorragia cerebral. El diagnóstico se sospecha por la presencia de estupor y déficit sensitivomotor, así como signos de focalidad neurológica. El pronóstico es

infausto, ocasionando la muerte de la gestante. El tratamiento se basa fundamentalmente en el control adecuado de la tensión arterial, para prevenir su aparición.

Alteraciones visuales. La presencia de PEE grave y eclampsia puede ser la causa en ocasiones de la aparición de alteraciones visuales como: diplopía, ceguera, que persiste durante varios días, con recuperación total tras el parto. El tratamiento debe ser igual que en la eclampsia.

Rotura subcapsular de hematoma hepático. las pacientes que presentan dolor de hombro, ascitis masiva, disfunción respiratoria o derrame pleural, así como dolor abdominal intenso y shock deben ser objeto de ecografía abdominal para descartar hematoma subcapsular. En casi todos los casos la rotura afecta al lóbulo derecho y es precedida por la aparición de un hematoma intraparenquimatoso. El tratamiento se basa en la administración de plaquetas, plasma, transfusión masiva de sangre y por supuesto una laparotomía. A pesar del tratamiento adecuado la mortalidad supera el 50%.

Las disfunciones graves pulmonar, renal, hepática y del sistema nervioso central como consecuencia de la PEE-eclampsia, constituyen indicaciones para el ingreso y tratamiento en la unidad de medicina intensiva. La prevención cuando es posible, o la detección y el tratamiento temprano tiene un claro vínculo con la mejor evolución materna y neonatal. Si ocurriera una parada cardiopulmonar como resultado del proceso patológico o del tratamiento, la cesárea postmortem iniciada

en los siguientes minutos se asocia con las tasa más altas de supervivencia neonatal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ATENCIÓN ANESTESICA

El esquema anestésico para la ecláptica a menudo es el mismo que para la pre ecláptica. Los propósitos inmediatos son el cese de la actividad ictal y la protección de las vías respiratorias. Puede ser insuficiente la respiración asistida con oxígeno complementario a pesar de la colocación de una vía aérea bucal o faríngea. En éstas circunstancias, se hace necesaria la intubación endotraqueal. El edema laríngeo o bucofaríngeo puede obstruir las vías respiratorias y dificultar la intubación de la tráquea, sobre todo después del traumatismo por un intento previo de intubación o por laceración de la lengua después de una convulsión. La probable coagulopatía y hemorragia pueden dificultar los intentos de intubación por vía nasotraqueal o con sistema fibroóptico con la paciente despierta. Puede estar indicado establecer una vía aérea por métodos quirúrgicos.

El aumento súbito de la presión arterial media materna, sea por hipertensión previa o por actividad convulsiva, debe controlarse para evitar hemorragia intracraneal, las presiones altas de arteria pulmonar y el mayor riesgo de desprendimiento prematuro de placenta normoinsera. El tratamiento intensivo puede ocasionar hipotensión materna y afectar el riego uteroplacentario. Son opciones de antihipertensores: hidralazina, lebatolol, esmolol, bloqueadores de los conductos del calcio, nitroglicerina, nitroprusiato, etc. Los antecedentes, el cuadro clínico y la familiaridad del médico con los fármacos determinarán cual usar. Dada la posibilidad de alteración del riego sanguíneo uteroplacentario, restricción del crecimiento uterino y oligohidramnios, está indicada la vigilancia fetal electrónica continua. Antes de la inducción anestésica el anestesiólogo debería estar al tanto

de cualquier dato de cambios periódicos de la frecuencia fetal, que pudiera requerir intervención obstétrica inmediata. Es de importancia suprema la comunicación entre obstetra y anestesiólogo.

Suponiendo que la actividad ictal está controlada, la presión intracraneal es normal, no hay déficit neurológico, el feto no tiene afección aguda, se puede conservar la estabilidad hemodinámica materna y no hay coagulopatía, la técnica anestésica ideal es la regional por vía epidural lumbar continua, aunque en la actualidad existen estudios que defienden la vía subaracnoidea para el tratamiento de estas pacientes. La analgesia epidural lumbar evita la hiperventilación, disminuye las catecolaminas circulantes, aminora la resistencia vascular sistémica y, por tanto, mejora la estabilidad cardiovascular materna. Con ella, el riego sanguíneo de la arteria uterina aumenta y la presión arterial sistémica materna tiene menor labilidad.

El bloqueo epidural debe inducirse con la debida atención a la disminución del volumen intravascular y la posibilidad subsiguiente de un efecto hipotensor exagerado. El riesgo de edema pulmonar no cardiogénico requiere el uso juicioso de líquidos intravenosos. La hipotensión materna puede producir hipoperfusión uteroplacentaria. Aunque el propósito es conservar la presión arterial sistémica materna dentro de un empírico 10 a 20% de las cifras preinducción mediante bloqueo epidural, puede requerirse la intervención inclusive por decrementos mínimos en la presión arterial sistémica temprana.

Para la cesárea no urgente se puede inducir anestesia epidural de modo gradual, empezando con la inyección intravenosa de líquido (por lo general 500 a 1000ml) suficiente para prevenir hipotensión materna, al igual que en las pacientes no preeclámpticas. Se recomienda inyecciones crecientes de bupivacaina al 0.5% 3ml para lograr un nivel de analgesia en los dermatomas sensoriales T8/T10. Deben vigilarse la presión arterial sistémica materna así como la frecuencia cardiaca fetal en busca de signos sutiles de descompensación fetal. La hipotensión materna puede tratarse con inyecciones rápidas de líquidos intravenosos (Ringer lactato 500cc) y pequeñas dosis de efedrina intravenosa hasta corregir la cifra o establecer el trazo normal de la frecuencia cardiaca fetal. Una vez que se ha demostrado que el cateterismo epidural está funcionando y se logra un estado hemodinámico estable sin deterioro materno o fetal, puede inducirse la anestesia quirúrgica necesaria para la cesárea, hasta el dermatoma sensorial T2.

El uso de anestésicos locales que contienen adrenalina es controvertido. Algunos anesthesiólogos evitan éstas soluciones por posibles incrementos agudos de la resistencia uterovascular, que pudieran empeorar la ya afectada unidad uteroplacentaria. Hay pruebas de disminución del riego sanguíneo útero-placentario en estudios con sistema Doppler de preeclámpticas que reciben bupivacaina epidural con epinefrina por primera vez. Los anestésicos locales que contienen éste fármaco para reforzar una analgesia ya establecida para la cesárea pudiera no representar una situación similar. De cualquier manera, las puntuaciones de Apgar y las cifras de gases en sangre de cordón umbilical no se han visto afectadas por los anestésicos locales con adrenalina.

La administración de anestesia raquídea también es controvertida por la posibilidad de simpatectomía extrema, acompañada por decrementos agudos e intensos de la presión arterial materna que pueden afectar el bienestar materno fetal. Hay estudios limitados que describen el uso de la anestesia raquídea para la preeclampsia. Hood y Boese en 1992 no encontraron diferencias en parámetros hemodinámicos de mujeres con preeclampsia grave que recibieron anestesia raquídea o epidural para una cesárea. Los volúmenes totales de hidratación intravascular fueron muy diferentes entre grupos. La anestesia raquídea no tuvo efecto sobre puntuaciones de Apgar y el pH de la arteria umbilical en la preeclampsia, en tanto la presión arterial sistólica fuera mayor del 80% o más con respecto a la cifra basal. Puede requerirse de anestesia general para la paciente obtusa para cesárea, cuando no se dispone de tiempo para la administración segura de bloqueo epidural o cuando la coagulopatía contraindica la anestesia regional. Dado que el edema aminora la apertura glótica, debe disponerse de tubos traqueales de menor calibre. Es necesario manejar medicamentos como profilaxis de aspiración gástrica.

La preeclámplicas tienen cifras menores de pseudocolinesterasas. Además, el sulfato de magnesio altera la actividad de la succinilcolina, por lo que su duración de acción y sensibilidad pueden prolongarse en eclámpicas tratadas con sulfato de magnesio. No se requiere un decremento de la dosis de succinilcolina, sin embargo, no deberían administrarse dosis adicionales de ésta y otros relajantes musculares no despolarizantes hasta que se indique mediante monitoreo de

bloqueo neuromuscular. Para la desintubación endotraqueal, debe realizarse una adecuada reversión del bloqueo neuromuscular.

La conservación de la anestesia se recomienda seguirse con oxígeno e isoflurano a 0.67MAC. Después del nacimiento se suspende el isoflurano para prevenir una atonía uterina. Se pueden dosificar opioides intravenosos y benzodiazepinas titulando la profundidad anestésica con la presión arterial.

El manejo de los líquidos es complicado debido a la baja correlación entre la PVC y la PCP, al bajo gasto urinario, y a la amplia variabilidad del estado hemodinámico. Las pacientes preeclámpticas son especialmente sensibles al bloqueo simpático que ocurre como resultado de la anestesia regional y a la prehidratación pobremente tolerada antes de la anestesia regional. Siempre deberá realizarse el control de líquidos de acuerdo a las cifras de PVC y PCP, así como al gasto urinario, pueden ser de utilidad cristaloideos y coloides.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PRONÓSTICO

Las pacientes que han sufrido PEE suelen acudir al médico para consultar sobre su pronóstico en futuros embarazos, la posibilidad de desarrollar hipertensión crónica o el riesgo de hipertensión por la toma de anticonceptivos orales para la planificación familiar.

Varios marcadores son valiosos por su simplicidad y uso universal. Estos incluyen paridad, antecedentes familiares y tal vez la presión arterial del primero y segundo trimestres. Para diagnósticos más específicos son útiles las pruebas presoras que incluyen la sensibilidad a angiotensina y la de cambio de decúbito.

De los análisis de laboratorio, la concentración de ácido úrico constituye un marcador importante en pacientes con PEE aunque esto ocurre habitualmente en las fases tardías de la enfermedad. La concentración intracelular de calcio, puede ser importante en cuanto a la patogenia de la enfermedad. Sin embargo su determinación es compleja. La fibronectina plasmática ya sea total o específica de endotelio es un tema de investigación. La excreción urinaria de calcio suele estar alterada en aquellas gestantes con riesgo elevado de PEE.

La historia de la investigación de predictores de la PEE refleja el conocimiento de la causa y patogenia de la enfermedad. Se ha avanzado desde los marcadores puramente clínicos hasta métodos de demostración de la patogenia con base fisiológica, con marcadores que se acercan más a las alteraciones bioquímicas que causan el síndrome clínico de la PEE.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Con un mejor conocimiento de la base bioquímica de esta enfermedad, será posible discernir qué grupo podrá beneficiarse del tratamiento preventivo de manera más específica. A pesar de los avances experimentados tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la PEE, podemos decir que en más del 30% de los casos, la eclampsia es imprevisible, a pesar de que se apliquen los cuidados prenatales adecuados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Atrash HK, et al: Maternal mortality in the United States 1979-1986. *Obstet Gynecol* 76:1055, 1990.
- 2.- Barton JR, Sibai BM: Cerebral pathology in eclampsia. *Clin Perinatol* 18:891-910, 1991.
- 3.- Barton JR, Bronstein SJ, Sibai BM: Management of the eclamptic patient. *J. Matern Fetal Med* 1: 313-319, 1992.
- 4.- Douglas K A, Redman C W G. Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J* 1994, 309: 1395-1400.
- 5.- Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995, 345:1455-63.
- 6.- Naidu S, Payne A J, Moodley J, Hoffman M, Gouws E. Randomised study assessing the effect of phenytoin and magnesium sulphate on maternal cerebral circulation in eclampsia using transcranial Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1996, 103:111-6.
- 7.- Collins R, Duley L. Labetolol vs hydralazine in severe pregnancy-induced hypertension. In: Enkin M W, Keirse M J N C, Renfrew M J, Neilson J P (Eds), *Pregnancy and Childbirth Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews* 1995 (updated 24 February 1995). BMJ Publishing Group, London.
- 8.- Quinn M. Automated blood pressure measurement devices: a potential source of morbidity in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 1994, 170:1303-7.
- 9.- Dahmus M A, Barton J R, Sibai B M. Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167:935-41.
- 10.- Duley L. Magnesium sulphate regimens for women with eclampsia: messages from the Collaborative Eclampsia Trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1996, 103:103-5.

- 11.- Montan S. Medical prevention of pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1997;164:111-5.
- 12.- Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med 1998;338:701-5.
- 13.- Lopez-Jaramillo P, Delgado F, Jacome P, Teran E, Ruano C, Rivera J. Calcium supplementation and the risk of preeclampsia in Ecuadorian pregnant teenagers. Obstet Gynecol 1997;90:162-7.
- 14.- Bucher H, Guyatt G, Cook RJ, Hatala R, Cook DJ, Lang JD, et al. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1996;275:1113-7 [Published erratum in JAMA 1996;276:1388].
- 15.- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. N Engl J Med 1997;337:69-76.
- 16.- Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1986;155:501-9.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN