



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1995; 41 (1): 7-17

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Hipertensión inducida por el Embarazo Nuevos Conceptos

JOSE PACHECO

Resumen

La hipertensión inducida por el embarazo es una enfermedad que complica el embarazo progresiva y solapadamente, acarreado con frecuencia graves consecuencias maternas y perinatales. Conocemos que es una alteración bioquímica y orgánica del endotelio vascular, con predominio de sustancias contráctiles sobre las relajantes, –lo que lo hace lábil a las sustancias vasopresoras–, así como incremento de la actividad mitogénica y anomalías de los mecanismos de coagulación. Hay disminución del volumen plasmático en relación directa con la hipertensión, disminución de la deformabilidad del eritrocito, placentación defectuosa, todo lo cual sugiere un fondo inmunológico y genético, que empieza con el inicio del embarazo. No existen análisis premonitorios, salvo los que indican gravedad de la enfermedad. Es preferible considerar la presión diastólica =80mm de Hg como hipertensión. La madre puede colaborar en vigilar el crecimiento y movilidad de su bebé mientras está en el útero. La ecografía establece el desarrollo y el bienestar fetal. El sulfato de magnesio y la nifedipina, en nuestro medio, son las drogas de elección para tratar las crisis hipertensivas, recomendaciones no bajar la presión diastólica por debajo de 100 mm de Hg para evitar empeorar el flujo placentario. El tratamiento de la hipertensión inducida por el embarazo consiste en el nacimiento de feto y placenta, existiendo en el periodo posterior inmediato al parto riesgo de convulsiones y shock hipovolémico, así como de coagulación intravascular diseminada. La prolongación del embarazo puede dejar secuela hipertensiva materna pocos años más tarde y, en el feto, hipertensiva y secuelas neurológicas. El manejo de la enfermedad requiere atención especializada del ginecoobstetra, con amplio conocimiento de su fisiopatología y las modificaciones maternas y fetales. Se explica las razones por las que se hace necesaria una modificación de la clasificación de las enfermedades hipertensivas que complican el embarazo.

Palabras claves: Hipertensión inducida por el embarazo, enfermedades hipertensivas del embarazo, preeclampsia, eclampsia, toxemia, modificaciones endoteliales en la hipertensión, óxido nítrico, factores natriuréticos, sulfato de magnesio, nifedipina.

Summary

Pregnancy induced hypertension (PIH) is a disease that complicates pregnancy progressively and cunningly, frequently carrying grave maternal and perinatal consequences. We now know PIH consists in a biochemical and histological endothelial disease, with predominance of contractile over relaxing substances and lability to vasopressor substances, as well as increment in mitogenic activity and abnormalities of clothing mechanisms. There is also decrease of plasma volume in direct relation with hypertension, decrease of erythrocyte deformability, and defective placentation, all showing immunologic and genetic features that would start with pregnancy. There is no premonitory analysis, but laboratory data can suggest severity of the disease. We should consider a diastolic blood pressure of 80 mm Hg as hypertension. Mother can help watch babys growth and activity in her uterus. Ultrasound examination establishes fetal development and wellbeing. In our country, magnesium sulfate and nifedipina are drugs of election to treat hypertensive crisis. We should not try to lower the diastolic blood pressure below 100 mm Hg to avoid worsening placental flow. Treatment of pregnancy induced hypertension is delivery of fetus and placenta, recalling that there is risk of convulsions and hypovolemic shock and disseminated intravascular coagulation in the immediate postpartum period. Prolongation of pregnancy might lead to maternal hypertension a few year later and hypertension and neurologic secuelae in the fetus. Management of the disease require, specialized care and knowledge of the pathophysiology of the disease as well as of the maternal and fetal consequences. The author proposes reasons to modify the current classification of hypertensive diseases of pregnancy.

Key words: pregnancy induced hypertension, hypertensive disease of pregnancy, preeclampsia, eclampsia, toxemia, hypertension endothelial changes, nitric oxyde, natriuretic factors, magnesium Sulfate, nifedipine



Introducción

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE) es una complicación que puede ocasionar graves consecuencias en la madre y su hijo, incluyendo la muerte. En el Perú, la incidencia de la HIE fluctúa entre 3 y 10% en la población general, siendo menor en la práctica privada^{3,5,104,108} y mayor en las poblaciones menos favorecidas. Es la tercera causa de muerte materna en el país –17 a 21% de las muertes maternas–^{21,105,107,108,109} y es una de las principales causas de muerte perinatal –17 a 25% de las muertes perinatales, especialmente de las muertes fetales tardías–^{21,105}, así como es la causa principal de retardo de crecimiento fetal intrauterino^{103,104}. Por un lado, en el Perú estamos aprendiendo a corregir la morbilidad materna por hemorragias, abortos e infecciones –es decir, las causas más frecuentes de muerte materna en el país–, empleando medidas preventivas como, el buen control prenatal, disponibilidad de infraestructura y materiales, bancos de sangre, medicamentos y antibióticos, planificación familiar y paternidad responsable, así como la capacitación del profesional de salud que atiende a la gestante, entre otros.

La situación es completamente diferente con la HIE. En muchos países latinoamericanos se ha convertido en la primera causa de muerte materna^{70,102} y un estudio de Holanda indica que las medidas preventivas utilizadas por un número cada vez mayor de médicos no ha mejorado los resultados materno perinatales¹⁴. Es decir, aún no sabemos cómo manejar adecuadamente la HIE. Por eso, la Organización Mundial de la Salud la considera como "un problema prioritario de salud en el mundo"¹⁶⁸. Recién conocemos que la enfermedad es una alteración compleja de la fisiología endotelial, principalmente de origen bioquímico y con evidencia de compromiso inmunológico. Y aunque se hace patente después de las 14 semanas de gestación, realmente, empieza mucho antes, prácticamente, con la placentación. Hallazgos tales que nos deben hacer meditar sobre cómo manejar la enfermedad, con el fin de prevenir las secuelas maternas y del perinato. También, pone sobre el tapete la clasificación de hipertensión en el embarazo que más empleamos, la del colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, y nos damos cuenta que ella requiere revisión.

Lo anterior me motivó a pasar revista a las publicaciones recientes sobre la HIE, de manera que su conocimiento despierte el interés de los ginecoobstetras peruanos por investigar la enfermedad en la población peruana.

Problemas de la Clasificación

La HIE está incluida en la clasificación de las enfermedades hipertensivas del embarazo (Ver Tabla 1), grupo heterogéneo cuyo denominador común es el incremento de la presión arterial media (PAM) a más de 106 mm de Hg durante el embarazo. La PAM se obtiene sumando la presión diastólica más un tercio la diferencia entre la sistólica y la diastólica. Clásicamente, se ha definido la hipertensión en el embarazo como el incremento durante la gestación de la presión sistólica en 30 mm de Hg o más, o de la diastólica en 15 mm de Hg o más, o de ambas; o, a grosso modo, una PA = 140/ 90^(2,3,38,67,76,81,84,130). Con respecto, a cómo medir la presión arterial durante el embarazo, no hay real acuerdo, pero se recomienda poner el manguito 2,5 cm por encima del pliegue del codo y usar la fase V de Korotkoff, o sea la desaparición de la audición de los ruidos arteriales¹⁴⁷, aunque en un 10% de mujeres hay un lapso entre la disminución de la audición y la desaparición de tales ruidos, recomendándose que en estos casos se registre además la fase IV.

Otro aspecto importante es que se ha recomendado definir hipertensión diastólica al valor de = 90 mm de Hg. Sin embargo, el grupo de trabajo del Programa de Educación Nacional de la Hipertensión Arterial norteamericana propuso en 1990⁹² que se observara con mucho cuidado a la madre cuya presión diastólica excediera los 75 mm de Hg en el segundo trimestre del embarazo y los 85 mm Hg en el tercer trimestre^{67,91}. Por lo que no estamos errando al considerar lo diastólica = 80 mm de Hg en el embarazo como hipertensión, lo que nos permite hacer un diagnóstico más temprano de la enfermedad, así como variar su manejo y el empleo de ciertas drogas contraindicadas en la hipertensión, tal es el caso de los derivados del ergot.

Los problemas encontrados con la clasificación del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos³¹ son varios. La definición de "preeclampsia" indica que consiste en hipertensión, proteinuria y edema. Hoy hay consenso que sólo es necesaria la presencia de hipertensión para considerar la hipertensión inducida por el embarazo, con todas sus secuelas conocidas. Además, sabemos que la "preeclampsia" comienza mucho antes de las 20 semanas; en realidad, con la placentación. Por la misma razón, la definición de "hipertensión crónica"^{2,76} en la gestación tendrá que variar. Y la "hipertensión crónica con HIE sobreañadida" sabemos que no siempre se presenta con proteinuria y edema.

Con respecto al síndrome HELLP⁹¹, es útil conocer que puede aparecer como hipertensión leve, plaquetopenia leve, elevaciones mínimas de las enzimas hepáticas y escasa disfunción renal, para luego progresar rápidamente



al grave síndrome HELLP³² y sus consecuencias fatales. Por último, la "hipertensión tardía y transitoria", no lo es tal, ya que recurre en otros embarazos y las mujeres se vuelven hipertensas más adelante.

Por otro lado, se sugiere hacer una reevaluación del trastorno hipertensivo a las 4, 8, y 12 semanas postpartum con el fin de reclasificar el tipo de hipertensión y predecir su futuro¹²².

Tabla 1. Enfermedades hipertensivas del embarazo	
A. Hipertensión inducida del embarazo	
1. Preeclampsia: hipertensión, proteinuria y edema presentes después de las 20 semanas de gestación Leve: PAM ≤ 126 Severa: PAM > 126, proteinuria > 5 g, edema masivo, oliguria o anuria.	
2. Eclampsia: hipertensión más convulsiones y/o coma.	
3. Síndrome HELLP: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia.	
B. Hipertensión crónica, de cualquier causa: presión arterial mayor de 140/90 mm Hg detectada antes de las 20 semanas de gestación, en ausencia de enfermedad del trofoblasto	
C. Hipertensión crónica con HIE sobreañadida: hipertensión crónica que, en la segunda mitad del embarazo, se complica con proteinuria y edema	
D. Hipertensión tardía y transitoria: Hipertensión generalmente leve que aparece brevemente al final del embarazo, en el parto o el puerperio, sin causar mayores trastornos.	

Fisiopatología

La HIE es el cuadro hipertensivo más importante por sus repercusiones en madre y feto. Su etiología es desconocida^{2,3,38,49,67,76,81,84,130,132}. Los cambios morfológicos y la reactividad vascular son detectados desde las 14 semanas, mucho antes que aparezcan la hipertensión, la proteinuria y otros⁶⁴. Es posible el compromiso de mecanismos genéticos e inmunes, pero más conocido al presente es la disfunción y/o daño de la célula endotelial materna¹¹⁶, que resulta en vasoespasmo, edema, proteinuria, coagulopatía y anomalías renales y hepáticas, entre otros. También aparecen anomalías de los mecanismos de coagulación, en los que el incremento del inhibidor del activador de plasminógeno puede jugar rol importante⁶⁴. Los efectos sobre madre y feto no se benefician con bajar la presión arterial con medicamentos.

Los cambios fisiopatológicos maternos en la HIE consisten en:

*Aumento de la reactividad vascular periférica:

Contrariamente a la vasodilatación que ocurre en el embarazo normal por resistencia vasopresora y que se comprueba con el descenso, de la presión arterial (PA) en la segunda mitad de la gestación, en la HIE aumenta la resistencia periférica por la gran sensibilidad de la vasculatura a hormonas endógenas presoras³². La PA se mantiene sin variaciones a través del embarazo y, más bien, hay una predisposición a la hipertensión^{43,130}. Esto se comprueba clínicamente por un menor requerimiento de angiotensina II para producir hipertensión en la gestante predispuesta^{1,13,132}. Así mismo, es el fundamento para realizar la prueba de rodaje⁴⁴, la que con frecuencia es positiva en la gestante con mayor reactividad vascular. Debido a la vasoconstricción, la capilaroscopia videofotométrica del lecho ungueal puede determinar la velocidad reducida de los hematies en la microcirculación en casos de HIE^{98,99}.

Normalmente, la célula endotelial vascular libera sustancias relajantes y factores contráctiles. Las sustancias relajantes son la prostaciclina, el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) u óxido nítrico derivado de la L-arginina, y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF), que probablemente viene del metabolismo del ácido araquidónico. Las sustancias contractivas son los aniones superóxidos, el tromboxano A-2 y el péptido endotelial^{112,141}.



Las prostaglandinas (PG) pueden influir sobre la resistencia vascular periférica^{76,130}.

- Por efectos vasodilatadores de la PGE₂ y la PGI₂ y vasoconstrictores de la PGF_{2a}, de síntesis local. En la HIE existe deficiencia relativa o absoluta de prostaciclina¹⁵⁰.
- Modulando, localmente las acciones; de otras sustancias; así, la PGE₂, sintetizada localmente, impide la liberación de norepinefrina por las terminaciones nerviosas.
- Las PG sintetizadas en otras regiones pueden influir sobre la resistencia vascular; así, la PGE₂ –que mantiene el flujo renal–, influye sobre la movilización de sodio y agua corporal, sobre el volumen plasmático e intracelular y, por ende, sobre la reactividad del músculo liso vascular a los agentes presores.
- El tromboxano puede aglutinar plaquetas en áreas vasculares predispuestas, ocasionando fibrosis, trombosis, calcificación. En la HIE se encuentra incremento relativo, del tromboxano A₂.
- Existe correlación positiva significativa entre los niveles de prostaglandinas y la actividad antioxidante (marcadores indirectos de especies oxigenadas reactivas)²⁴.

El óxido nítrico (EDRF) relaja el músculo liso vascular⁸⁹ al activar la forma soluble del guanilato ciclasa, acumulando GMP cíclico. Reduce la adherencia y agregación plaquetaria, en sinergismo con la prostaciclina. Ambas protegen al endotelio contra el vasoespasmo, y la coagulación sanguínea indeseada. La acción del óxido nítrico es más intensa que la de la prostaciclina. La trombina y la agregación plaquetaria son estímulos potentes para la liberación de EDRF. Los productos plaquetarios responsables de lo anterior son los adenina nucleótidos ADP y ATP que activan los receptores P_{2y} –purinérgicos de las células endoteliales, y la 5-hidroxitriptamina (serotonina) que estimula los receptores de óxido nítrico produce hipertensión, proteinuria, trombocitopenia y retardo de crecimiento intrauterino⁹⁶.

La endotelina 1 plasmática ha sido encontrada significativamente elevada en la pre-eclampsia, comparada con el embarazo normal y la hipertensión esencial asociada al embarazo. La combinación de endotelina 1 plasmática elevada y disminución de la síntesis de prostaciclina tisular pueden contribuir a la presencia de hipertensión, insuficiencia placentaria, retardo de crecimiento intrauterino y disfunción renal⁹.

La liberación a la circulación periférica de aminas vasoactivas de plaquetas activadas puede ser la responsable del síndrome clínico de la hipertensión y proteinuria de la pre-eclampsia y del retardo de crecimiento intrauterino⁹⁶.

Por otro lado, la actividad mitogénica está aumentada debido a sustancias circulantes citotóxicas y mitogénicas que aumentan la transcripción y producción de factores de crecimiento y que han sido identificadas en las células endoteliales tanto cultivadas como dañadas; estas sustancias están presentes desde antes que la enfermedad se vuelva evidente^{116,136,137}. El aumento de la actividad mitogénica permite la formación de trombos en vasos dañados, así como fibrosis y calcificación.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona se activa en el embarazo normal; dicha actividad está suprimida en la HIE, a pesar que los receptores de angiotensina están regulados positivamente^{6,7} y los niveles de angiotensina pueden ser excesivos en relación a la gran sensibilidad vascular³². El ritmo circadiano de la presión arterial eso invertido, presentándose la hipertensión en la noche.

No hay acuerdo sobre si el output cardiaco es normal, menor o mayor al inicio de la preeclampsia^{37,91}. Pero, una vez que se establece la HIE severa, el output cardiaco está disminuido.

Por último, y de probable importancia futura, las proteasas placentadas dipeptidil peptidasa IV y angiotensinasa A (producidas en el citotrofoblasto) y la alanil aminopeptidasa microsomal (del sincitiotrofoblasto) están presentes en la placenta humana tanto a término como en el primer trimestre⁵¹ y estarían involucradas en la modulación local de la presión sanguínea placentaria.

***Contracción del volumen plasmático circulante^{6,60}**

El volumen plasmático se incrementa desde la concepción, gradual y cada vez más rápidamente hasta las 34 a 36 semanas, después de lo cual no se expande mayormente¹⁰⁹. El incremento total del volumen plasmático es



1350 mL sobre los 2600 mL basales, es decir, alrededor del 50 por ciento. En la HIE, el incremento es menor al 50 por ciento, y es menos cuanto más severa es la HIE, lo que se correlaciona directamente con la alteración del bienestar fetal. Así, a mayor contracción del volumen plasmático, progresivamente hay mayor incidencia de partos prematuros, de retardo de crecimiento intrauterino y de muerte fetal³⁵.

Hoy se reconoce el rol de factores natriuréticos en la homeostasis circulatoria materna⁶¹. El péptido natriurético atrial tiene propiedades natriuréticas, diuréticas y vasodilatadoras. Su concentración plasmática en gestantes hipertensas y no gestantes normotensas es igual, mientras es menor en gestantes normotensas⁷⁹. En la HIE aumenta tres veces más que en el embarazo normal. El péptido natriurético cerebral no varía en el embarazo normal de la no gestante, pero aumenta 8 veces en la HIE.

Se ha observado que la deformabilidad del eritrocito en el embarazo normal disminuye significativamente en el primer trimestre comparado con controles no gestantes; dicha disminución continúa en forma leve conforme el embarazo progresa. En la HIE severa, la deformabilidad del eritrocito es significativamente menor que la del tercer trimestre del embarazo normal. Así mismo, el hematócrito necesario para que los eritrocitos exhiban gran deformabilidad es menor durante el embarazo. Lo que sugiere que la hemodilución del embarazo normal o hidremia compensa la disminución de la deformabilidad de los eritrocitos. Por otro lado, si los eritrocitos son menos deformables en la condición de hemoconcentración de la HIE severa, puede ocurrir un trastorno microcirculatorio de varios órganos, incluyendo la unidad uteroplacentaria. La disminución de la deformabilidad del eritrocito es considerada como una de las características patológicas importantes de la HIE^{12,54,55,95,139,149}.

Se ha informado correlaciones positivas entre los niveles de prostaglandinas y la actividad antioxidante (marcador indirecto de las especies oxígeno reactivas)²⁴. Los niveles de buffers antioxidantes, tanto extracelulares como intracelulares, están disminuidos en pacientes con HIE, especialmente en aquellas con proteinuria. Dicha disminución podría explicar varias características fisiopatológicas importantes de la HIE, tales como la elevación del calcio intracelular, la disminución de la deformabilidad del eritrocito y el daño endotelial.

Estudios desde hace unos 30 años han demostrado que la dieta baja de sal no tiene efecto favorable sobre la retención de sodio de la HIE, pues, más bien, la ciula tiene avidez de sal y la dieta hiposódica acelera la depleción del volumen plasmático en la pre-eclampsia⁸⁹.

***Placentación defectuosa^{10,17,111}**

En el embarazo normal, observamos que la arteria espiral del miometrio tiene amplia luz, su endotelio nuestra invasión por células trofoblásticas y el tejido muscular arterial es reemplazado por tejido fibrinoide. En la HIE, la arteria espiral no pierde su estructura músculo esque1ética y no muestra invasión por células trofoblásticas. Se requiere la expresión apropiada del antígeno de histocompatibilidad HLA-G para que exista una invasión apropiada y la remodelación de las arterias espirales uterinas; la falla de dicha invasión resulta en isquemia placentaria parcial y la enfermedad gestacional. Dicho nivel de expresión del HLA-G en el tejido placentario está reducido en la preeclampsia, lo que se relaciona a un número reducido de trofoblastos en el tejido placentario a término de pacientes con preeclampsia. Hay, además, aterosis aguda del segmento miometrial de la arteria espiral. Estos fenómenos han sido asociados a una respuesta inmunológica materno-trofoblástica alterada^{83,126,142}. Consecuentemente, la perfusión placentaria es disminuida hasta en un 50%, lo que resulta en retardo del crecimiento fetal intrauterino, prematuridad, muerte fetal tardía^{17,62}. También, se observa maduración precoz de la placenta, la que ha sido asociada a un incremento, del antígeno Ca del sinciotrofoblasto.

***Otros hallazgos fisiopatológicos relacionados a la HIE**

a) Resistencia a la insulina, la que ha sido asociada como causante de hipertensión esencial, mientras su relación con la hipertensión que aparece de novo en el embarazo aún no es clara^{127,129}; las mujeres que desarrollan hipertensión en el embarazo tienen niveles de glucosa más elevados con la prueba postingesta de 50 g de glucosa oral y mayor frecuencia de pruebas de tolerancia oral anormales que las gestantes normotensas; esta intolerancia a la glucosa relativa aparece desde el segundo trimestre¹²⁹ y parece ser común en mujeres que luego desarrollan hipertensión sin proteinuria¹²⁷; también se nota una tendencia en las mujeres que se vuelven hipertensas a tener niveles más altos de insulina; la resistencia a la insulina ha sido relacionada al retardo de crecimiento fetal intrauterino⁹⁵.

b) Metabolismo anormal de calcio libre intracelular desde el segundo trimestre e hipocalciuria en la preeclampsia.

c) Elevación de la fibronectina plasmática y del antígeno del factor VIII.



d) Incremento de la producción de plaquetas que, en el embarazo normal no ocurre y más bien disminuye por efecto dilucional¹¹⁵.

e) Filtración glomerular disminuida, 25% por debajo del promedio para el embarazo normal; niveles de creatinina sérica de 88 micromoles por litro (1 mg por A) pueden señalar compromiso renal importante; la hiperuricemia puede ser un indicador precoz de preeclampsia; la habilidad para excretar sodio también está disminuida, pero – debido a que el grado de compromiso varía–, algunas madres con preeclampsia severa no tienen edema³²; en un 25% de casos hay evidencia de lesión renal previa^{71,80}; podría ser que el incremento de la concentración urinaria de creatinina pudiera, predecir la paciente que luego desarrollará HIE⁸.

Aspectos inmunológicos

Múltiples hallazgos indican la influencia de factores inmunológicos en la aparición de la HIE. La mujer es inmunizada por los antígenos fetales, lo cual se evidencia por la demostración de anticuerpos HLA en las mujeres multiparas –no existentes en las primíparas–, y cuyo porcentaje se incrementa de acuerdo al número de hijos. Estos anticuerpos se mantienen después del parto entre 17 semanas y más de 4 años, no son citotóxicos al feto y no afectan la reproducción materna futura. La observación de depósitos fibrinoides; en las arterias espirales del miometrio y deciduales y la falta de invasión de las arterias por células trofoblásticas parecen representar un fenómeno de rechazo inmunológico. Un primer embarazo normotenso acarrea poco riesgo de HIE en los siguientes embarazos, pero el riesgo vuelve a aumentar en 10 a 15% si hay cambio de marido⁹³. También se ha observado mayor incidencia de HIE en mujeres inseminadas con semen de donante 94, mientras la hipertensión no se desarrolla en mujeres con aborto recurrente inmunizadas con linfocitos paternos¹²⁴. Se ha observado disminución de las células linfocíticas T de ayuda desde el segundo trimestre del embarazo, mucho antes que aparezca la hipertensión^{83,142}.

La proliferación de células mononucleares periféricas sanguíneas (PBMC) sin mitógenos (PRA, ConA y PWM) está aumentada significativamente en mujeres con HIE sin proteinuria comparadas con gestantes normotensas. La producción de IgG está aumentada en la HIE con proteinuria, mientras que la de IgM no varía. Todo lo cual indica que las respuestas inmunológicas en la HIE están incrementadas, lo que incluye el aumento de calcio, intracelular, la presencia de factor mitogénico sanguíneo y una disminución de las prostaglandinas E. La HIE resultaría del imbalance entre la carga antigénica fetal y la producción materna de bloqueo inmunológico²³.

En la HIE se ha encontrado relación entre los mecanismos inmunológicos y la alteración endotelial descrita más arriba, relación que puede estar en la producción incrementada de radicales libres de oxígeno y/o elastasa por células linfoides activadas en la decidua, la que se convierte así en un tejido linfoide³⁴.

Complicaciones maternas y perinatales

Siendo la HIE una enfermedad preferentemente endotelial, las complicaciones en la madre pueden ocurrir a cualquier nivel de su organismo^{105,109,120}. Como se observa en la Tabla 2. Mientras tanto, el perinato puede sufrir las consecuencias durante el embarazo, el parto o después de nacer ^{10, 17, 30, 33, 37, 46, 50, 65, 66, 73, 82, 90, 101, 103, 104, 117, 121, 134, 139, 140, 143, 144,146,155,156.}

Exámenes auxiliares de mayor utilidad

El hematócrito está incrementado, debido al menor volumen plasmático, la creatinina aumenta si hay daño renal; la elevación del ácido úrico (normal en el embarazo es menos de 6mg/100mL) se correlaciona con un mal pronóstico; las proteínas en sangre generalmente estarán disminuidas¹; el perfil de coagulación puede estar alterado, siendo la disminución de las plaquetas de mal pronóstico; el aumento de las proteínas totales en orina de 24 horas (normal en el embarazo es menos de 300 mg/24 horas) sirven para definir la severidad del cuadro y será parámetro para la decisión de terminar la gestación; la depuración de creatinina (normal en el embarazo es 130-160 mg/min) se asocia a daño renal; el urocultivo puede revelar infección urinaria, frecuente en la HIE. Ningún análisis, per se, cumple los requisitos para predecir la enfermedad²⁹.

La disminución de las plaquetas (a menos de 150000), del fibrinógeno y del 13-fibrinógeno y el incremento de las transaminasas, de la dehidrogenasa láctica y de la antitrombina III¹⁵² están asociados a la disminución de la



función renal y al incremento de la morbilidad materna, del RCIU y de la mortalidad perinatal. Las pruebas hepáticas ¿al igual que la elevación del hematócrito y del ácido úrico, la plaquetopenia y la proteinuria?, pueden ser de valor predictivo del progreso, de la enfermedad y determinante en la decisión de terminar el embarazo. También se ha informado que pacientes con gonadotrofina coriónica humana elevada en el segundo trimestre parecen tener más riesgo de HIE y de proteinuria¹²⁸.

La ecografía es el método biofísico más útil para observar el crecimiento y el desarrollo fetal, así como su bienestar. En la HIE se encuentra RCIU, perfil biofísico con puntaje bajo, envejecimiento prematuro de la placenta, oligohidramnios^{36,41,42,59,118}. Por otro lado, la velocimetría doppler permite el diagnóstico del feto con RCIU o con malformaciones^{59,15,154}. En síntesis, se puede decir que la ecografía ayuda en determinar el deterioro progresivo del bienestar fetal por modificaciones secuenciales de la velocimetría doppler de la arteria umbilical, del crecimiento de la circunferencia abdominal y, al final, por alteraciones del perfil biofísico ecográfico^{163,135}. La medición del diámetro cerebelar fetal parece ser buen indicador para determinar el RCIU asimétrico^{19,110}.

Tabla 2. Complicaciones maternas y perinatales	
I-Complicaciones maternas	
- Neurológicas:	eclampsia
	hemorragia cerebral
	edema cerebral
- Cardiopulmonares:	edema pulmonar
	derrame pleural,
	derrame pericárdico
	colapso cardiovascular (shock)
- Renales:	glomeruloendoteliosis
	necrosis cortical
	insuficiencia renal aguda
	síndrome nefrótico
- Hematológicas:	volumen plasmático disminuido
	trombocitopenia
	hemólisis microangiopática
	coagulación intravascular diseminada
- Hepáticas	trastornos funcionales
	hemorragia subcapsular
- Oculares:	desprendimiento de retina
- Placentarias:	desprendimiento prematuro de placenta
II- Complicaciones perinatales	
- Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU)	
- Prematuridad	
- Sufrimiento fetal	
- Muerte fetal, especialmente tardía	
- Morbilidad neonatal:	hipoglicemia
	hipocalcemia
	hiperbilirrubina
	infecciones
- Muerte neonatal	
- Dificultad para crecer	
- Dificultades de aprendizaje	



Prevención

Si bien no se puede hablar de una prevención absoluta, dado el carácter impredecible que tiene la enfermedad, si podemos emplear medidas que permitan que la madre y su perinato sobrevivan la enfermedad en las mejores condiciones, sin llegar a los extremos más graves. La Tabla 3 resume algunas de dichas medidas^{107,109}.

En el control prenatal^{97,119} será de mucho valor obtener historia de hipertensión materna en embarazos previos o hipertensión familiar. La adolescente, la mujer mayor de 40 años, la primigesta¹²⁵, la gran múltipara, el periodo internatal corto, la malnutrición y el sobrepeso, el analfabetismo y la altura^{77,145} son factores de riesgo de desarrollar HIE. Así como la primigesta, la gestante que recién ha cambiado, de pareja también tendrá mayor riesgo de hipertensión. Interrogar sobre cefalea, escotomas, tinnitus, dolor epigástrico. Observar que el peso ni aumente demasiado ni deje de aumentar. Buscar edemas anormales, entre otros. La gestante con Índice de Peso Corporal (peso/talla²) menor de 19,8 debe aumentar más de 12 kilos o habrá riesgo de RCIU; mientras que la gestante con IPC mayor de 26 no debe ganar más de 6 a 8 kilos en todo el embarazo¹¹³. La adolescente debe ganar 0,4 kg por semana en la segunda mitad del embarazo.

Se administrará hierro a la gestante con anemia preconcepcional. El ácido fólico parece determinar un mejor desarrollo fetal. Se debe mantener una ingesta de sal suficiente y no restringirla. La ingesta inadecuada de calcio ha sido relacionada a la aparición de HIE y se ha demostrado hipocalciuria en la preeclampsia¹³³, por lo que se sugiere la administración de calcio suplementario en estas pacientes^{11,69,74}. El uso de dosis bajas de aspirina ¿de alrededor de 60 mg por día? desde las 12 semanas de embarazo produciría una mayor inhibición de producción de tromboxano que de prostaciclina, lo que protegería contra la vasoconstricción y la coagulación patológica^{20,32,48,71,123}. Sin embargo, los resultados aún no son muy convincentes, ya que su empleo, sólo parece disminuir un 12% de la preeclampsia con proteinuria y un 2,5% de parto pretérmino, existiendo un pequeño riesgo de necesidad de transfusión de sangre en el puerperio^{27,72}. La heparina y el dipiridamol podrían reducir el riesgo de preeclampsia en pacientes con riesgo alto de enfermedad renal.

Tabla 3. Medidas preventivas en la hipertensión inducida por el embarazo
Control pre natal con enfoque de riesgo.
Diagnóstico precoz de la HIE. Prueba de rodamiento.
Dieta: 2200-2400 calorías
80-90 g grasas
165-170 g carbohidratos
1-2 g proteínas/kg
Hierro. Ácido fólico
Calcio, si no toma leche.
Peso: No ganar más de 10-12 kg en total o 0,5 kg/sem.
Aspirina 60 mg/ día en la preeclampsia recurrente.
Evitar la gestación cuando hay historia de: HIE severa, eclampsia, nefropatía, diabetes severa.

Manejo

Los objetivos del manejo moderno de la HIE son:

- Diagnóstico y manejo precoz
- Prevención de las convulsiones
- Prevención de la hipertensión residual materna
- Nacimiento de un niño viable y sano.

El tratamiento de la hipertensión inducida por el embarazo es el nacimiento del feto y de la placenta. Los tratamientos antihipertensivos no mejoran el pronóstico^{13,32}. Una vez diagnosticada la enfermedad, tanto la madre como el feto corren un riesgo muy grande. Si no se termina pronto el embarazo, quedarán secuelas maternas que se presentarán en corto o largo plazo, principalmente hipertensión generalmente de difícil manejo.



Por otro lado, el bienestar fetal está profundamente alterado y ni la madre ni su útero y placenta aportarán más a la nutrición fetal, con el riesgo de muerte o de complicaciones neonatológicas y secuelas neurológicas e hipertensivas^{53,56,57,63}. El feto estará "mejor afuera que adentro".

La terminación del embarazo en la HIE se hará de la siguiente manera:

*Si el feto es maduro, terminar el embarazo. Si el feto está bien y las condiciones del cuello uterino son favorables, se inducirá el trabajo de parto. Si hay sufrimiento fetal o RCIU, se evitará la inducción prolongada y se preferirá la cesárea.

* Si el feto no es maduro, determinar la condición fetal por sus movimientos (más de 8-10 por día), por ultrasonido (biometría fetal, circunferencia abdominal, perfil biofísico, maduración prematura de la placenta, volumen de líquido amniótico, velocimetría doppler), por monitorización electrónica sin esfuerzo y con ocitocina, amnioscopia, amniocentesis. La maduración pulmonar generalmente ocurre en 3-5 días en un feto con sufrimiento, por lo que no es indispensable el uso de corticoides. Así, se observa que el estrés de la HIE en el tercer trimestre acelera la producción de glucocorticoide fetal y la maduración pulmonar, encontrándose correlación positiva entre el nivel de la hormona liberadora de corticotropina del líquido amniótico y el nivel de fosfatidil colina saturado, sin importar la edad gestacional³⁹.

La terminación inmediata del embarazo está indicada ?sin importar la edad gestacional?, si la hipertensión severa persiste después de 24 a 48 horas de tratamiento, si hay trombocitopenia, incremento de aminotransferasas hepáticas, disfunción renal progresiva ?incluyendo oliguria súbita?, signos premonitores de eclampsia ?tales como cefalea, hiperreflexia, o dolor epigástrico?, y ante la evidencia de sufrimiento fetal⁴⁵.

El manejo de la HIE puede sintetizarse así^{3,149}:

1. Preeclampsia leve:

- Reposo
- Dieta hiperproteica y normosódica
- Peso diario en ayunas
- Observación de los movimientos fetales
- Ecografía: RCIU, placenta, líquido amniótico
- Velocimetría Doppler
- Control ambulatorio semanal
- Sedantes: Existe peligro potencial para el feto.
- Hospitalizar si persisten los síntomas.

2. Preeclampsia severa:

- Hospitalizar
- Lo anterior para preeclampsia leve
- Terminar el embarazo para prevenir las secuelas maternas y fetales
- Ecografía: RCIU, placenta, L.A., perfil biofísico
- Monitorización materna y fetal
- Consulta a Nefrología, Neonatología, otros
- Sulfato de magnesio: 16 g de inicio; 8g/100 mL

D5A en 20 minutos + 4 g IM en cada nalga; luego, 1-2 g/hora condicional.

- Nifedipina 10 mg SL; repetir a los 20 y 40 minutos si la presión diastólica = 110 mmHg; luego, 10 mg PO c/6 horas.

- Clonidina 4-6 g/1000 D5A: controlar la PA por riesgo de hipotensión
- No bajar la diastólica a menos de 100 mm Hg
- Furosemida 20 mg EV en casos graves.



3. Eclampsia:

- Mantener la vía aérea libre. Usar baja lengua acolchado
- Oxígeno
- Corregir la hipovolemia
- Fenobarbital 100 mg EV; diazepam 10 mg EV OJO CON LA DEPRESIÓN DEL RECIÉN NACIDO.
- Sulfato de magnesio 10 g/100 D5A, 5 g de inicio en 20 minutos; luego, 1-2 g cada hora, condicional. Antídoto: gluconato de calcio 10 mL sol. al 10%
- Nifedipina 10 mg SL; repetir a los 20 y 40 min
- Hidralazina 10 mg IM ó 5 mg EV lento
- Parto en \pm 4 a 6 horas, apenas mejore el estado general
- Monitorización intensiva de las funciones vitales, diuresis, convulsiones: pre, intra y postparto.
- Convulsiones recurrentes: anestesia general, fenitoína 600 mg por sonda ó EV y 200 mg cada 6 h.

El esquema presentado tiene en consideración el flujo sanguíneo uteroplacentario, el cual está profundamente disminuido y, al bajar la presión arterial agresivamente, disminuiríamos aún más dicho flujo. Por lo tanto, sólo debemos tratar las presiones diastólicas = 110 mm Hg, salvo casos de incremento de la diastólica asociados a proteinuria y/o edema severos o sintomatología neurológica premonitória de eclampsia o en adolescentes menores que recientemente tuvieron diastólicas de = 70 mm Hg³². La droga ideal en estos casos es la hidralazina endovenosa.

Entre los antagonistas del calcio, la nifedipina influye en la concentración del calcio citoplasmático libre y de muchos mecanismos presores de la célula muscular lisa. Su efecto hemodinámico principal es la caída de la resistencia periférica, sin alterar el metabolismo lípido y glúcido y sin efectos secundarios serios sobre madre o feto^{78,87}. Tenemos ahora amplia experiencia con su uso en el manejo de la elevación aguda de la presión arterial. En pocos casos, en los que no se terminó la gestación de inmediato, se la ha usado en dosis de 10 mg VO 3 veces por día, aunque hay informes de dosis terapéuticas entre 10-30 mg VO cada 6 a 8 horas²⁶.

La alfa-metildopa 750 mg-2 g VO/día y la hidralazina 50-150 mg VO/día están reservadas preferentemente para el manejo de la hipertensión crónica. Con el pindolol 10-30 mg/día administrado desde antes de las 20 semanas, se observa menos RCIU y muerte fetal.

En las convulsiones de la eclampsia, el sulfato de magnesio es la terapia de elección (2-3 mmol/L = 4-6 meq/L). Sin embargo, los galenos europeos prefieren el uso de narcóticos, barbitúricos y derivados benzodiazepínicos³². Algunos neurólogos norteamericanos cuestionan la eficacia anticonvulsivante del magnesio y recomiendan la fenitoína.

Algunas mujeres con eclampsia postpartum tardía desarrollan la hipertensión y las convulsiones después de recibir bromocriptina para inhibir la producción de leche³².

Se cree que las mujeres con preeclampsia se benefician con la expansión del volumen³² con cristaloides o coloides. Sin embargo, el beneficio es transitorio, pues la vasculatura en la preeclampsia se caracteriza por escape a través de capilares de proteínas plasmáticas y fluido intravascular hacia el espacio extracelular^{18,100}. Durante el trabajo de parto, es prudente disminuir la infusión de cristaloides a alrededor de 100 mL por hora, aún si existe oliguria, de manera de evitar edema pulmonar postparto^{32,52}.

Con respecto a la anestesia, los anestesiólogos prefieren la epidural para el trabajo de parto y la cesárea, indicando que aumenta el flujo sanguíneo intervelloso⁷⁵. La hipotensión que produce la analgesia epidural en 12 a 32% de gestantes normotensas, no parece que siempre pueda ser prevenida con la infusión rápida de cristaloides¹⁵.



Referencias Bibliográficas

1. American College of Obstetricians & Gynecologists: Assessment of maternal nutrition. Bulletin ACOG, 1981.
2. Anderson GD: Essential hypertension in pregnancy. En Rivlin ME: Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology, Little, Brown & Co., Boston, 1986.
3. Anderson GD: Pregnancy-induced hypertension. En Rivlin ME: Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology. Little, Brown & Co., Boston 1986.
4. Armanini D, Zennaro CM, Martella L, Pralesi C, Scali M and Zampollo V:
Regulation of aldosterone receptors in hypertension Steroids. 1993; 58(12): 611-3.
5. Atrash HK, Konin LM, Lawson HW, Franks AL and Smith JC: Maternal Mortality in The United States, 1979-1986. Obstet Gynecol 1990; 76:1055.
6. Baker PN, Broughton-Pipkin F, Symonds EM. Platelet angiotensin II binding sites in normotensin II binding in pregnant women with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol. 1994; 170(5 Pt 1): 1301-2.
7. Baker PN and Hackett GA: The use of urinary albumin-creatinine ratios and calcium-creatinine ratios as screening tests for pregnancy-induced hypertension. Obstet Gynecol. 1994; 83(5 Pt 1): 745-9.
8. Barden A, Beilin U, Ritchie J, Walters BN and Michael CA: Plasma and urinary endothelin 1, prostacyclin metabolites and platelet consumption in pre-eclampsia and essential hypertensive pregnancy. Blood Press. 1994.1994; 3(1-2): 38-46.
9. Battaglia F y Lubchenko L: A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediat 71:159, 1967.
10. Belizan JM, Villar J, Gonzalez L, Campodónico L and Bergel E: Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. N Eng J Med 1991; 325: 1399.
11. Berg C, Ulrich S, Heffle Band Heilmarm L: Die Relation der Dopplersonographie zu hamostaseologischen und hamorheologischen Parametern beim Schwangerschaftshochdruck. (Relation of Doppler ultrasound to hemostaseologic and hemotheologic parameters in pregnancy-induced hypertension). Zentralbl Gynecol. 1994; 116(3): 154-9.
12. Beaufils M and Uzan S: Nephropathies gravicliques (Pregnancy nephropathics). PTesse-Med. 1993; 22 (38): 1921-7.
13. Bremer HA and Wallenburg HC: Low-dose aspirin in pregnancy: changes in patterns of prescription in The Netherlands. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1993; 52(1): 29-33.
14. Brizgys RV, Dailey PA, Shinder S M, Kotelko DM ad Levinson G: The incidence and neonatal effects of maternal hypotension during epidural anesthesia for cesarean section. Anesthesiology 1987; 67: 782-6.
15. Brosens IA: Morphological changes in the uteroplacental bed in pregnancy hypertension. Clin Obstet Gynecol 1977; 4: 573.
16. Brosens I, Dixon HD and Robertson WB: Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. Obstet Gynecol Survey 1978; 33: 319.
17. Brown MA, Zammit VC, Lowe SA. Capillary permeability and extracellular fluid volumes in pregnancy-induced hypertension. Clin Sce 1989; 77: 599-604.
18. Cabbad M, Kofinas A, Simon N, King K and Lyttle E: Fetal weight-cerebellar diameter discordance as an indicator of assymetrical fetal growth impairment. J Reprod Med 1992; 37: 794.



19. Caspi E, Raziel A, Sherman D, Arieli S, Bukovski and Weinraub Z: Prevention of pregnancy-induced hypertension in twins by early administration of low dose aspirin: a preliminary report. *Am J. Reprod Immunol.* 1994; 31(1): 19-24.
20. Cervantes R, Denegri J y Watanabe T: Muerte Materna y Muerte Perinatal en los Hospitales del Perú. Ministerio de Salud, Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología, Organización Panamericana de la Salud, Lima, 1988.
21. Chen G, Wilson R, Cumming G, Walker JJ, Smith WE and McKillop JH: Intracellular and extracellular antioxidant buffering levels in erythrocytes from pregnancy-induced hypertension. *J Hum Hypertens.* 1994; 8(1): 37-42.
22. Chen G, Wilson R, Cumming G, Walker JJ and McKillop JH: Immunological changes in pregnancy-induced hypertension. *EUT J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994; 53(1): 21-5.
23. Chen G, Wilson R, Cumming G, Walker JJ, Smith WE and McKillop JH: prostacyclin, thromboxane and antioxidant levels in pregnancy-induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 50(3): 243-50.
24. Chesley LC: The control of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynec Annual* 1981; 10: 69.
25. Childress CH and Katz VL: Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol.* 1994; 83(4): 616-24.
26. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women CLASP (Colaborative Low-Dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group (see comments) Comment in: *Lancet* 1994; 12, 343(8898): 616-7.
27. Colbern GT, Chiang MH and Main EWk: Expression of the nonclassic histocompatibility antigen HLA-G by preeclamptic placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170(5 Pt 1); 1244-50.
28. Conde-Agudelo A, Lede R and Belizan J: Evaluation of methods used in the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1994; 49(3): 210-22.
29. Crosby WM: Studies in fetal malnutrition. *Am J Dis Child* 1991; 145: 871.
30. Cunningham FG and Lindheimer MD: Hypertension in pregnancy. *New Engl J Med* 1992; 326: 927.
31. Cunningham F, Gary and Lindheimer Marshall D: Review Article: Current Concepts: Hypertension in pregnancy. *The New England Journal of Medicine.* 1992; 326 (14) pp 927-932.
32. Davis RO: Intrauterine growth retardation. En Rivlin ME et al. *Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology.* Little, Brown & Co., Boston, 1986.
33. Dekker GA: Etiology and pathophysiology of preeclampsia. *Zentralbl Gynacol.* 1994; 116(2): 57-60.
34. Delmis J, Drazancic A, Ivanniservic M, Pfeifer D and Ljubojevic N: Rast fetusa u trudnica s kronicnom hipertenzijom. (Fetal growth in pregnant women with chronic hypertension). *Lijec Vjesn.* 1993; 115 (11-12): 329-35.
35. De Vore GR y Platt LD: Diagnóstico del retardo de crecimiento intrauterino: empleo de mediciones seriadas de parámetros del crecimiento fetal. *Clin Obstet Ginec* 1987; 4: 927.
36. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker Rc, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1990; 76:1061-9.
37. Eastman NJ and Hellman LM: "Williams Obstetrics", 13th edition. Appleton Century-Crofts, New York, 1966.
38. Emanuel RL, Robinson BG, Seely EW, Graves SW, Kohane I, Saltzman D, Barbier R and Majzoub JA: Corticotrophin releasing hormone levels in human plasma and amniotic fluid during gestation. *Clin Endocrinol Oxf.* 1994; 40(2): 257-62.



39. Estoll P: Diagnóstico de la maduración pulmonar fetal. *Tecnologías Perinatales. Publicación Científica del CLAP* N.º 1202, 1990.
40. Fescina RH, Martell M, Martinez G, Lastra L and Scharcz R: Small for dates: evaluation of different diagnostic methods. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 221.
41. Fescina RH: Vigilancia antenatal del crecimiento fetal. *Tecnologías Perinatales. Publicación Científica del CLAP* N.º 1202-371.
42. Gant NF: Angiotensine response in patients with chronic hypertension and patient with chronic hypertension and pregnancy induced hypertension. *Am J Gynecol* 1977; 127: 371.
43. Gant NF, Worley RJ, Everett RB and MacDonald PC: Control of vascular responsiveness during human pregnancy. *Kidney Int* 1990; 18: 253.
44. Golan A, Lin G Evron S, Arieli S, Niv D and David MP: Oligohydramnios: maternal complications and fetal outcome in 145 cases. *Gynecol Obstet Invest.* 1994; 37(2): 91-5.
45. Grannum Pat, Berkowitz RL and Hobbins JC: The ultrasonic changes in the Maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity. *Am J Obster Gynec* 1979; 133: 915.
46. Gruenwald P: Birth weight curves of twins. En Hafez ESE: *Reproductive life cycle.* En Hafez ESE and Evans T: *Human reproduction.* Harper & Row, Hagerstown, 1973.
47. Guarnin W, Bucheli R y Jervois R: Aspirina y embarazo. *Rev Ecuat Ginecol Obstet* 1993; 2:73
48. Haesslein HC: Hypertensive disease. En Niswander KR: *Manual of Obstetrics. Diagnosis and Therapy.* Little, Brown & Co. Boston, 1980.
49. Haesslein HC: Diseases of fetal growth. En Niswander KR: *Manual of Obstetrics. Diagnosis and Therapy.* Little, Brown & Co., Boston, 1980.
50. Hahn T, Graf R and Oney T: Enzyme histochemical evidence for the presence of potential blood pressure regulating proteases in cultured villous explants from human first trimester placentae. *Acta Histochem.* 1993; 95(2): 185-92.
51. Hankis GDV, Wendel GD Jr, Cunningham FG, Leveno, KG. Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 506-12.
52. Hegyi T, Carbone MT, Anwar M, Ostfeld B, Hialt M, Koons A, Pinto-Martin J and Paneth N: Blood pressure ranges in premature infants. *The First hours of life. J Pediatr.* 1994; 124(4): 627-33.
53. Hailmann L: Hamorheologic und Schwangerschaftschockdruck. (Hemotheology and hypertension in pregnancy). *Zentralbl Gynacol.* 1994; 37(3): 155-9.
54. Heilmann L, Hojnacki B and von Templhoff GF: Red cell deformability in gestational hypertension. *Gynecol Obstet Invest.* 1994; 37(3): 155-9.
55. Himmelmann A, Svensson A and Hansson L: Five-year follow-up of blood pressure and left ventricular mass in children with different maternal histories of hypertension: the Hypertension in Pregnancy Offspring Study. *I Hypertens.* 1994; 12(1): 89-95.
56. Himmelmann A, Svenson A and Hansson L: Relation of maternal blood pressure during pregnancy to birth weight and blood pressure in children, *The Hypertension in Pregnancy Offspring Study. J Intern Med.* 1994; 235(4): 347-52.
57. Hildebrandt R, Senger D, Entezarni M and Weitzel HK: Die Bedeutung der Blufflussmmsung in der Überwachung von Schangerschaften mit SIH and IUGR. (importance of measuring blood flow in monitoring pregnancy-induced hypertension and IUGR) *Zentralbl Gynacol.* 1994; 16(3): 151-3.



58. Huamán M y Pacheco J: Perfil biofísico ecográfico: Mejorando la vigilancia fetal. Tema Libre presentado, al XI Congreso Peruano de Ginecología y Obstetricia, Lima, 1993.
59. Hytten F: Blood volume changes in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986;41:426.
60. Itoh H, Sagawa N, Mori T, Kukoyama M, Nakao K, and Imura H: Plasma natriuretic peptide level in pregnant women with pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1973; 116:66.
61. Iyengar L: Chemical composition of placenta in pregnancies with small-for-dates infants. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116:66.
62. James DK, Parker MJ and Smoleniec JS: Comprehensive fetal assessment with three ultrasonographic characteristic, *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1486.
63. Kincaid-Smith P: Hypertension in pregnancy. *Blood Press.* 1994; 3(1-2): 18-23.
64. Lin CC, Lindheimer MD, River Pand Moawad AH: Fetal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 255.
65. Lin CC: Intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1985; 14: 127.
66. Lindheimer MD and Katz AI. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313:675-80.
67. López A y López-Jaramillo P: Epidemiología de la hipertensión inducida por el embarazo: situación nacional. En López-Jaramillo P *Hipertensión Inducida por el Embarazo: Fisiopatología y Prevención.* Ediciones Científicas, Quito, 1993.
68. López-Jaramillo P: *Hipertensión Inducida por el Embarazo. Fisiopatología y Prevención.* Ediciones Científicas UNICEF, Quito, Ecuador, 1993.
69. López-Liera M y Maine D: En López-Jaramillo: *Hipertensión Inducida por el Embarazo: Fisiopatología y Prevención.* Ediciones Científicas, Quito, 1993.
70. Loudon KA, Broughton Pipkin F, Symonds EM, Tuohy P, O'Callaghan C, Heptinstall S, Fox S and Mitchell JR: A randomized placebo-controlled study of the effect of low dose aspirin on platelet reactivity and serum thromboxane B₂ production in non-pregnant women, in normal pregnancy, and in gestational hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99, 371.
71. Loudon KA, Broughton-Pipkin F, Heptinstall S, Fox SC, Tuohy P, O'Callaghan C, Mitchell JR and Symonds EM: Neonatal platelet reactivity and serum thromboxane B₂ production in whole blood: the effect of maternal low dose aspirin *Br J Obstet Gynecol.* 1994; 101 (3): 203-8.
72. Low J, Galbraith R, Muir D, Killen H, Pater B and Karchmer J: Intrauterine growth retardation. A study of long term morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 670.
73. Ludmir J and Ludmir A: General obstetrics. Editorial overview. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992; 4: 789.
74. Jouppila P, Jouppila R, Hollmen A, Koivula A. Lumbar epidural analgesia to improve intervillous blood flow during labor in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 158-61.
75. Mabie BC and Sibai BM: Hypertensive states of pregnancy. En Pernoll ML and Benson RC: *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment* 1987. Appleton & Lange, Norwalk, Los Altos.
76. Mahfouz AA, el Said MM, Alakija W and al-Erian RA: Altitude and sociobiological determinants of pregnancy-associated hypertension. *Int J Gynecol Obstet.* 1994; 44(2): 135-8.
77. Manninen AK, Tuimala R and Vapaalalo H: Blood pressure, plasma renin activity and calcium metabolism in hypertensive pregnancy: the effect of nifedipine. *Int J Clin Pharmacol Res* 1990; 10: 331.



78. Mannincri A, Vuorinen P, Laippala P, Tuimala R and Vapaatalo H: Atrial natriuretic peptide and cyclic guanosine-3'5'- monophosphate in hypertensive pregnancy and during nifedipine treatment. *Pharmacol Toxicol.* 1994; 74(3): 153-7.80.
79. Mc Cartney CP: Renal histology in hypertensive disease of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1966; 9:867.
80. Mc Cartney CP: Toxemias of Pregnancy. En Greenhill JP -Obstetrics-, 13th edition. W.B. Saunders Co, Philadelphia & London, 1966.
81. Miller HC and Mcrit TA: Fetal Growth in Humans. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, London, 1979,
82. Milliez J, Lelong F, Bayani N, Jannet D, el Medjadji M, Latrous H, Hammami M and Paniel BJ: The prevalence of autoantibodies during third-trimes(er pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 19.91; 165:51.
83. Ministerio de Salud, Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología, Red Peruana de Perinatología: Jornada Nacional de Salud Perinatal. OPS/OMS, UNICEF, Lima, 1988.
84. Mitsui Y, Eguchi K, Hiramatsu Yad Noji S: Changes in erythrocyte deformability in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension, as revealed by electron spin resonance. *Acta Med Okayama.* 1994; 48(I) :1-5.
85. Molnar M, Suto T, Toth T and Hertelendy F: Prolonged blockade of nitricoxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia, and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170(5 Pt 1): 1458-66.
86. Moretti MM, Fairlie FM, AM S, Khoury A and Sibai B: The effect of nifedipine therapy on fetal and placental Doppler waveforms in preeclampsia remote from term. *Amer J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1844.
87. Myatt L, Brewer AS, Langdon G and Broxkman DE: Attenuation of the vasoconstriction effects of thromboxane and endlothelin by nitric oxide in the human fetal-placental Circulation. *Amer J Obstet Gynecol* 1992; 166: 224.
88. Aabeshima K: (Effect of salt restriction on preeclampsia) *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 1994; 36(3): 227-32.
89. Naeye R, Bennrschke K, Hagstrom J et al: Intrauterine growth of twins as estimated from liveborn births data. En Klaus and Fanaroff: *Care for the HighRisk Pregnancy.* WB Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1973.
90. Nacyc RL: En Miller & Merrit: *Fetal Growth in Humans.* Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, London, 1979.
91. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on high blood pressure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1689-712.
92. Need JA: Pre-eclampsia in pregnancies by different fathers: immunological studies. *Br Med J* 1975; 1: 548.
93. Need JA, Bell B, Meffin Ejones WR: Pre-eclampsia in pregnancies from donor inseminations. *J Reprod Immunol* 1983; 5: 329.
94. Nilsson P: Insulinresistens?nya ron om bakgrund och behandling. (insulin Tesistance-current findings on background and treatment). *Nord Med.* 1994; 109(5): 151-3.
95. Norris LA, Sheppard BL, Burke G and Bormar J: Platelet activation in normotensive and hypertensive pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994; 101 (3): 209-14.
96. O'Brien WF: Predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 445.
97. Ohlmann P, Jung F, Rosenbaum P, Hummel B, Schafer J and Schmidt W: (Noninvasive function tests in the evaluation of vascular reactivity in pregnancy and pregnancy-induced hypertension). *Geburthshilfe Frauenheilkd* 1992; 52: 327.



98. Ohlmann P, Jung F, Cavallaro M, Kiesewetter H and Schmidt W: Anpassungsvorgänge der peripheren Mikrozirkulation im Verlauf der Schwangerschaft. (Adaptation of peripheral microcirculation in the course of pregnancy). Zentralbl Gynakol. 1994; 116(3):143-6.
99. Oian P, Maltau JM, Noddeland H, Fadnes HO. Transcapillary fluid balance in pre-eclampsia. Br J Obstet Gynecol 1986; 93: 235-9.
100. Oliveros MA: Nutrición materna y crecimiento fetal en dos medios socioeconómicos diferentes. Tesis Doctoral, Universidad Peruana Cayetano, Heredia, 1977.
101. OPS: Salud Materno Infantil: Mortalidad materna x 10000 nacidos vivos en algunos países de la región de las Américas. Informes oficiales de los países para la oficina de estadística de salud de la OPS. 1988.
102. Pacheco J y Geisinger E: Retardo de crecimiento fetal intrauterino. Ginec Obstet Peru 1986; 30: 30.
103. Pacheco J, Bacigalupo M y Oliveros M: Características clínicas materno fetales en la prematuridad y el retardo de crecimiento. Ginec Obstet Perú 1986; 30:43.
104. Pacheco J, Huaman M, Valdivia E y Palomino C: Mortalidad materna en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins IPSS. Gineco Obstet Perú 1989; 35: 13.
105. Pacheco J, Valdivia E, Huaman M, Carrasco N y Yui L: Eclampsia: Experiencia en 30 años en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-IPSS. Ginec Obstet Perú 1989; 35:10.
106. Pacheco J: Mortalidad materna en el Perú. Causas y aspectos; preventivos. En Pacheco J y col: Salud Materna y Perinatal. Red Peruana de PeTinatología, Lima, 1990.
107. Pacheco J: Manual de Obstetricia. Edit. San Miguel, Lima, 1992.
108. Pacheco J, Huamán M y Vargas A: Mortalidad materna 33 años (1958-1991). Tomo del XI Congreso Peruano de Ginecología y Obstetricia, VII Jornada Bolivariana de Ginecología y Obstetricia, Lima, 1993.
109. Pacheco J: Curva de crecimiento del diámetro cerebelar fetal. Tema Libre presentado al XI Congreso Peruano de Ginecología y Obstetricia, VII Jornada Bolivariana de Ginecología y Obstetricia, Lima, 1993.
110. Pijnenborg R: Placentation and preeclampsia. En Belfort P, Pinotti JA and Eskes TKAB: Advances in Gynecology and Obstetric; Vol. 2. The Parthenon Publishing Group, Camforth, New Jersey, 1988.
111. Pinto A, Sorrentino R, Soremimo P, Guerrilore T, Miranda I, Biondi A and Martinelli P: Endothelial-derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynec 1976; 19: 489.
112. Pilkin RM: Nutritional support in obstetric and gynecology. Clin Obstet Gynec 1976; 19: 489.
113. Prada JA, Tsang R and Clark KE: Hypocalcemia and pregnancy-induced hypertension produced by low calcium diet. Hypertension. 1994; 23(6 Pt 1): 695-702.
114. Rinder HM, Bonan JL, Anandan S, Rinder CS, Rodriguez PA and Smith BR: Noninvasive measurement of platelet kinetic-, in normal and hypertensive pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 1994; 17(1 Pt 1): 117-22.
115. Roberts JM, Taylor RM, Goldfein A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. Am J Hypertens 1991; 4:700-8.
116. Robinson JS, Falconer J and Owens JA: Intrauterine growth retardation: clinical and experimental. Obstet Gynec Survey 1987; 42: 90.
117. Robles M, Da Silva A y Gonzales M: Madurez placentaria precoz. Asociación clínica y correlación con el retardo del crecimiento intrauterino. Acta Médica Peruana 1986; 13: 55.
118. Royston E and Armstrong S: Preventing Maternal Deaths. World Health Organization, Geneva, 1989.



119. Ruiz J, Trelles J y Gonzales M: Enfermedad hipertensiva del embarazo. I. Riesgo materno. *Ginec Obstet Perú* 1985; 29: 24.
120. Sacieta L, Maldonado C, Rivas C, Meza A y Hemández J: Retardo de crecimiento intrauterino: seguimiento a largo plazo. Tema Libre presentado al VI Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología, Lima, 1978.
121. Sandoval L, Rodriguez T, Jiménez-Solis G, Torres-Zamora M, Garcia-Alonso A, Romero-López J y Valdes-Garcia JJ: Preeclampsia en el embarazo. Importancia de la reclasificación (Preeclampsia in pregnancy. Importance of the classification). *Ginecol Obstet Mex.* 1993; 61: 283-9.
122. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, Barkai G, Ben Baruch G, Yabal I, Blankstein J, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy- induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies (see comments). *N Engl J Med* 1989; 321: 351.
123. Serhal PF, Craft I: Immune basis por preeclampsia: evidence from oocyte recipients. *Lancet* 1989; 774.
124. Shoham-Vardi I, Leiberman J Rand Kopernik G: The association of primiparity with intraincetine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecoll Reprod Biol.* 1994; 5.3(2): 95-101.
125. Sibai BM: Aspectos inmunitarios en la preeclampsia. *Clin Obstet Ginecoll* 1991; 1: 27.
126. Solomon CG, Graves SW, Greene MF and Seely EW: Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension.* 1994; 23(6 Pt 1): 717-21.
127. Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ and Hickok DE: Elevated second-trimester human chorionic Gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169(4): 834-8.
128. Sowers JR, Standley PR, Jacober S, Niyogi T and Simpson L: Postpartum abnormalities of carbohydrate and cellular calcium metabolism in pregnancy induced hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 1993; 6: 302.
129. Sullivan JM: Hypertension and Pregnancy. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1986.
130. Svensson A: Hypertension in pregnancy. *Clin Exp Hypertens.* 1993; 15(6): 1353-61.
131. Symonds EM: The Tenin-angiotensin system in pregnancy. *Obstet Gynec Annual* 1981; 10: 45.
132. Taufield PA, Ales KI, Resnick LM, Druzin ML, Gertn CT JM, Laragh JH. Hypocalciuria in preeclampsia. *N EgI J Med* 1987; 316: 715-8.
133. Távara L, Sánchez R, Vega L, Nazario C y Moreno D: Estudio de los factores causales del retardo de crecimiento intrauterino. *Acta Médica Peruana* 1984; 11: 35.
134. Thaler I, Weiner Z and Itskovitz J: Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome. *Obstet Gynecoll* 1992; 80; 277.
135. Taylor RN, Heilbron DC, Roberts JM. Growth factor activity in the blood of women in whom preeclampsia develops is elevated from early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1839-44.
136. Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Roberts JM. Preeclamptic sera stimulate increased platelet-derived growth factor mRNA and protein expression by cultured human endothelial cells. *Am J Reprod Inmunol* 1991; 25: 105-8.
137. Ulrich S, von Tempelhoff GF und Heilmann L: Der Na+K(+) - Cotransport an der Erythrozytenmembran beim Schwangerschaftshochdruck. (The Na+K+ cotransporterofthe erythrocyte membrane in pregnancy-induced hypertension) *Zentralbl Gynakol.* 1994; 116(3):164-8.



138. Urquizo R: Manejo ambulatorio del premature, metodo Madre Canguro. En Pacheco J y col: Salud Materna y Perinatal. Red Peruana de Perinatología, Lima, 1990.
139. Urquizo R: Manejo del premature, y del recién nacido con retardo de crecimiento intrauterino. En Pacheco J y col: Salud Materna y Perinatal. Red Peruana de Perinatología, Lima, 1990.
140. Vanhoutte PM: Endo(helium-derived vasoactive factors, platelets and coronary disease. Schering Lecture. Schering Research Foundation, Berlin, 1992.
141. Varga P, Gunther W, Bolte A and Szekeres-Bartho J: Natural lymphocyte cytotoxicity of women with different symptoms of toxemia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991; 39: 133.
142. Vamer MW: Disproportionate fetal growth. En Pcmoll ML and Benson RC: Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment 1987. Appleton & Lange, Norwalk, Los Altos.
143. Velásquez L, Oliverus M, Livia C y Bautista J: Supervivencia de RNTP = 1500 g. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins Quinquenio 1981-1985. Tema Libre presentado al XIV Congreso Peruano de Pediatría y Cursos Internacionales, Tacna 1988.
144. Viegas DA, Leong WP, Ahmed S and Ratnam SS: Obstetrical outcome with increasing maternal age. J Biosoc Sci. 1994; 26(2): 261-7.
145. Villar J and Belizon JM: Relative contribution of prematurity and fetal growth retardation to low-birth weight in developed and developing societies. Am J Obstet Gynecol 1982; 143: 793.
146. Villar J, Repke J, Markush I, Calvert W, Rhoads G. The measuring of blood pressure during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1019-24.
147. Von Tempelhoff GF, Ullrich S und Heilmann L: Erythrozytenverformbarkeit beim Schwangerschaftschochdruck. (Erythrocyte deformability in pregnancy-induced Hypertension) Zentralbl Gynakol. 1994; 116(3):160-3.
148. Walker JJ: Management of the hypertensive crisis and chronic hypertension in pregnancy. En Belfort J, Pinotti JA and Eskes YKAB: Advances in Gynecology and Obstetrics Vol. 2. The Parthenon Publishing Group, Carnforth, New Jersey, 1988. 149. Wallenburg HCS: Platelets and prostaglandins in pregnancy induced hypertension. En Belfort J, Pinotti JA and Eskes TKAB: Advances in Gynecology and Obstetrics Vol. 2. The Parthenon Publishing Group, Carnforth, New Jersey, 1988.
150. Watson PT, Young WP y Hegge FN: Mediciones; de flujo sanguíneo de madre y feto con técnica Doppler. Clin Obstet Ginecol 1987; 4: 915.
151. Weiner CP and Brandt J: Plasma antithrombin III activity: and aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1982; 42: 276.
152. Weinstein L: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982; 142:159.
153. Wen-trom J: Doppler velocimetry. Obstet Gynecol 1991; 77: 374.
154. Wylund I, Lunell O, Lewander R and Sarby B: Uteroplacental blood flow index in intrauterine fetal growth retardation of maternal or fetal origin. Br J Obstet Gynecol 1983; 90:16.
155. Yu VYH, Luke HI, Bajuk B, Szymonowicz W, Orgill AA and Astbury J: Prognosis of infants born at 23 to 28 weeks gestations. Obstet Gynec Survey 1987; 42: 445.