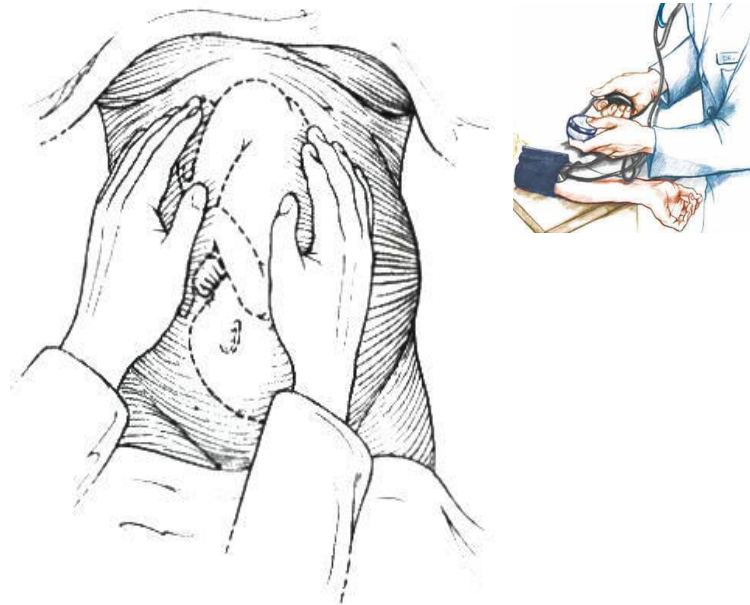


HIPERTENSIÓN GESTACIONAL EN EL ECUADOR

Preeclampsia - Eclampsia



Quito, octubre del 2008

Hipertensión Gestacional en el Ecuador: Preeclampsia - Eclampsia

I. Introducción, II. Epidemiología y Factores de Riesgo, III. Etiología, IV. Definición y Criterios Diagnósticos, V. Fisiopatología, VI. Patología, VII. Complicaciones y Pronóstico, VIII. Prevención y Manejo, IX. La realidad ecuatoriana.

102 p.

Instituto Ecuatoriano de Propiedad Intelectual.
Derechos de autor: en trámite

Ninguna parte de este libro puede ser reproducida en forma mecánica, fotográfica, electrónica o en la forma de grabación fonográfica, ni puede ser almacenada en un sistema de recuperación, transmitida o de algún modo copiada para uso público o privado, sin el consentimiento escrito del autor.

La información contenida en este Texto puede ser utilizada, citando la fuente de su autor.

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

© **Copyright, 2008** Autor:
Primera edición
Quito, octubre del 2008

DEDICATORIA

A las Madres Ecuatorianas:

Inagotable fuente del saber científico

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Central del Ecuador,
Al Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos (INEC)
por facilitar los datos para el presente análisis.

INDICE DE CONTENIDOS

Dedicatoria	III
Agradecimientos	III
PROLOGO	VII
CAPITULO PRIMERO	
Introducción	1
CAPITULO SEGUNDO	
Epidemiología y Factores de Riesgo	5
CAPITULO TERCERO	
Etiología	11
Factores Genéticos	11
Factores Inmunológicos	11
Factores Placentarios	12
Factores Endoteliales	13
Factores Circulantes	13
CAPITULO CUARTO	
Definición y Criterios Diagnósticos	15
Hipertensión Crónica	17
Preeclampsia - Eclampsia	17
Preeclampsia superpuesta a Hipertensión crónica	20
Hipertensión Gestacional	20
Síndrome de Hellp	21
CAPITULO QUINTO	
Fisiopatología	27
Disfunción endotelial en la Preeclampsia	28
Mecanismos de implantación anormal	29
Las dos fases modelo de la Preeclampsia	33

Interacciones placentarias maternos y fetales	35
Factores Maternos y la Perfusión Placentaria Reducida	37
CAPITULO SEXTO	
Patología	41
Efectos de la Preeclampsia en los sistemas	42
Sistema Cardiovascular	42
Hígado	42
Riñón	43
Sistema Nervioso	43
Hematológico	44
Pruebas de Laboratorio	44
Proteinuria	45
Falsos positivas en el uso de tiras reactivas	45
Acido Úrico	45
Creatinina y Nitrógeno Ureico en sangre	46
Hematocrito	46
Plaquetas	46
Pruebas de función hepática	47
Factores de coagulación	47
CAPITULO SEPTIMO	
Complicaciones y Pronóstico	49
Complicaciones Maternas	49
Complicaciones Fetales	49
La Preeclampsia y el Feto	50
Pronóstico de la Preeclampsia	52
CAPITULO OCTAVO	
Prevención y Manejo	55

Manejo de la Preeclampsia	57
Manejo No farmacológico	58
Evaluación fetal	58
Evaluación materna	58
Manejo anteparto	60
Indicaciones para el parto	61
Vía del Parto	61
Manejo Farmacológico	62
Terapia Anticonvulsivante	62
Tratamiento de la Hipertensión Aguda	62
Asesoramiento postparto y seguimiento	63
Asesoramiento para futuros embarazos	63
Pronóstico Cardiovascular a largo plazo	65
CAPITULO NOVENO	
La realidad ecuatoriana	67
COLOFON	85
Referencias Bibliográficas	89

PROLOGO

La mortalidad materna constituye uno de los indicadores de salud pública más importantes en el análisis de la situación de desarrollo de un país. El Ecuador, clásicamente identificado como un país subdesarrollado, presenta justamente tasas de mortalidad materna preocupantes en el contexto de la región de Latinoamérica, aunque es importante reconocer que en los últimos años ha existido una notable reducción en las tasas mencionadas.

Hace ya casi cuatro décadas, el desarrollo de la medicina y especialmente del área obstétrica, no tenía el nivel de conocimiento que existe en los días actuales. Por ello, en aquellos años, nuestra tasa de mortalidad materna superaba los 200 fallecimientos por cada 100.000 nacidos vivos. En los últimos años, esta tasa se encuentra inferior a los 100 fallecimientos.

Entre las principales causas de mortalidad materna en el mundo, pero muy especialmente en países subdesarrollados, se encuentra las complicaciones relacionadas con hipertensión durante el embarazo (preeclampsia – eclampsia) y las hemorragias obstétricas. Estos dos diagnósticos ocupan más de los dos tercios del total de las muertes maternas por causas relacionadas al embarazo.

Las complicaciones relacionadas con la hipertensión en el embarazo han sido estudiadas por múltiples investigadores en busca de su etiología. Se ha avanzado bastante, pero hasta ahora no está claramente definido. Por ello quizá en los años 50, 60 e incluso en los 70, se definió a esta complicación como “la enfermedad de las teorías” Por el contrario existen consensos generales que aceptan que este tipo de complicación es más prevalente en poblaciones de gestantes con problemas de control prenatal, pobreza, mal alimentadas y naturalmente con deficiente educación. Vale decir la pobreza está íntimamente relacionada con esta grave patología y por lo tanto la mujer ecuatoriana posee riesgos incrementados para desarrollar esta grave patología.

Por estos antecedentes, resulta de vital importancia conocer como ha sido la evolución de la hipertensión gestacional en el Ecuador. En teoría en las décadas del 70 y del 80, existían mejores condiciones de vida y quizá menor pobreza que actualmente; pero, igualmente los conocimientos médicos y por lo tanto los aspectos preventivos y de tratamiento, no estaban tan bien definidos como en los años actuales.

Las políticas de salud pública se deben planificar de acuerdo a los diagnósticos y resultados de intervenciones en determinado tema. En nuestro país existen publicaciones aisladas por determinados centros de investigación, sobre los asuntos moleculares y biológicos que ayuden a comprender su fisiopatología. Estos han sido bien aceptados por la comunidad médica internacional, como una gran contribución al descubrimiento de su etiología. Pero en el Ecuador no existen estudios epidemiológicos que demuestren como se ha comportado la hipertensión gestacional, más aún pensando que estamos involucrados en objetivos nacionales e internacionales de los organismos mundiales en salud (OMS), que han situado como objetivos para el año 2015, disminuir al mortalidad materna, en al menos el 50%. Si buscamos este descenso, entonces debemos conocer la realidad con respecto la primera causa de mortalidad materna en el Ecuador y que justamente constituyen este tipo de patologías relacionadas con la hipertensión y el embarazo.

La mejor fuente de información para estos indicadores epidemiológicos en nuestro país, es el Instituto de estadísticas y Censos (INEC), institución en la cuál se reciben los datos en forma pormenorizada. Por ello, además de efectuar un análisis científico sobre esta patología gestacional, presentamos un análisis de los últimos 37 años, tomando como base los archivos estadísticos y matemáticos del INEC.

El Autor

Capítulo Primero

INTRODUCCIÓN

En el mundo entero, más de medio millón de mujeres muere cada año por causas relacionadas con el embarazo y el 99 por ciento de estas muertes ocurren en los países en vías de desarrollo.⁽¹⁾ Visto de otra manera, las mujeres de países desarrollados tienen un riesgo promedio de muerte por causas relacionadas con el embarazo de 1 en 4000 a 1 en 10 000, mientras que las mujeres de países en vías de desarrollo tienen un riesgo de 1 en 10 a 1 en 15. En los países pobres, la mortalidad materna es 100 a 200 veces más alta que en Europa y EEUU. No existe otra estadística de salud pública que explique porque hay esta disparidad tan amplia entre los países pobres y ricos. Existe poca información confiable de la morbilidad materna asociada con preeclampsia y eclampsia pero es probable que esto sea también sustancial.⁽²⁾

Los desórdenes hipertensivos del embarazo son la segunda causa más frecuente de muerte materna; responsable de alrededor del 18 por ciento de las muertes maternas en los EE.UU.,^(3,4) complican aproximadamente el 10 al 16 por ciento de los embarazos, y –especialmente la preeclampsia–son la principal causa de morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal mundial.⁽⁵⁻⁸⁾

La preeclampsia es un desorden multisistémico de causa desconocida que se presenta solo en el embarazo humano, constituye un trastorno que representa un riesgo significativo para la salud pública. Su incidencia se está incrementando a nivel mundial y la gravedad de la enfermedad, en términos de costos se ha convertido en un reto para el campo de la salud.⁽⁹⁾ La preeclampsia afecta entre el 5 al 8 por ciento de los embarazos.⁽¹⁰⁾

La preeclampsia en el Reino Unido, complica el 2 al 8 por ciento de los embarazos y causa el 10 al 15 por ciento de las muertes obstétricas al igual que en muchos países en desarrollo,^(2,11-13) siendo la principal causa de mortalidad materna, muerte perinatal y parto prematuro, a pesar de que los

desenlaces para la mayoría de las mujeres son buenos. Además, causa alrededor de un 20 por ciento de las admisiones prenatales,⁽¹⁴⁾ un 70 por ciento de las referencias provenientes de unidades de salud,⁽¹⁵⁾ y un 25 por ciento de las admisiones obstétricas a unidades de cuidado intensivo.⁽¹⁶⁾ La reducción de la morbilidad y mortalidad asociada con estas condiciones es una prioridad importante. En Australia el 4 al 10 por ciento de los embarazos se complican con preeclampsia, causando 4 a 5 de las muertes maternas y 300 a 500 muertes perinatales por año.⁽¹⁷⁾ En nuestro país constituye la segunda causa de acuerdo a estadísticas nacionales, con una prevalencia del 16%.

El peso bajo al nacimiento y el peso bajo para la edad gestacional se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad perinatal,⁽¹⁸⁾ morbilidad y mortalidad a largo plazo durante la infancia,^(19,20) y una variedad de desórdenes metabólicos y cardiovasculares en la vida futura.⁽²¹⁾ Consecuentemente los factores que determinan el peso al nacimiento (distintos a la edad gestacional) han sido el foco de intensas investigaciones durante muchos años.⁽²²⁾

La preeclampsia incrementa la mortalidad perinatal hasta 5 veces ⁽²³⁾. Desde que la terapia para revertir el síndrome es el parto (como lo ha sido en los últimos 100 años) parte de la mortalidad perinatal se debe a prematuridad iatrogénica y se estima que el 15 por ciento de los nacimientos pretérminos son secundarios a un parto por preeclampsia.⁽²⁴⁾

A pesar de la continúa realización de múltiples investigaciones durante varios años, la etiología de este desorden continúa siendo un enigma, aunque se han propuesto probables hipótesis como: factores inmunológicos, deficiencias nutricionales, anomalías metabólicas y endócrinas, alteraciones del sistema renina-angiotensina, genes predisponentes tanto maternos como fetales, cambios en el metabolismo del ácido araquidónico, disfunción endotelial, entre otras.⁽²⁵⁾

La preeclampsia se caracteriza por una respuesta vascular anormal a la placentación, asociada con una mayor resistencia vascular sistémica, propensión a la agregación plaquetaria, activación del sistema de coagulación y disfunción endotelial. La preeclampsia se diagnostica por la presencia de hipertensión y proteinuria, la que se puede manifestar como una enfermedad leve, la cual con frecuencia no deja secuelas o como una enfermedad severa con capacidad potencial para producir ECV (enfermedad cerebro vascular), edema cerebral, edema pulmonar, insuficiencia hepática, insuficiencia pulmonar o CID (coagulación intravascular diseminada).⁽⁴⁾ El único tratamiento para la preeclampsia es el término del embarazo. Los cambios patológicos causados por esta enfermedad generalmente revierten una vez que el embarazo ha terminado. La preeclampsia no tratada –que es más común en áreas que carecen de un adecuado cuidado prenatal o de la disponibilidad de una adecuada inducción del parto- provoca una morbilidad materna y fetal sustancial.⁽⁴⁾

La proteinuria aparece por lesión del endotelio glomerular, y se caracteriza por edema glomerular, con depósito de inmunoglobulinas y complemento, proceso denominado "endoteliosis glomerular", que es la lesión característica de esta patología.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Esta comprende un engrosamiento endotelial, obliteración de las fenestraciones endoteliales e invasión del espacio capilar.⁽²⁸⁾ Desde hace varios años se ha reportado la correlación entre la presencia de proteinuria y el grado de hiperuricemia con el incremento en la mortalidad perinatal.^(29,30) A pesar que la proteinuria en el embarazo es normal, en la preeclampsia es un signo de lesión endotelial en el glomérulo, por lo que existe una correlación entre el grado de proteinuria y el pronóstico fetal, debido a las alteraciones de la adaptación placentaria y a la lesión endotelial provocada por esta.

Una hipótesis prevalente en relación a la fisiopatología de la preeclampsia es el "modelo isquémico". Se cree que la perfusión útero placentaria disminuida es el paso primario y el punto de convergencia de diversos procesos patológicos en el desarrollo de la preeclampsia.⁽³¹⁻³³⁾ Es lógico creer que el flujo sanguíneo

placentario reducido resultaría en un crecimiento fetal reducido con un riesgo incrementado de RCIU (restricción del crecimiento intrauterino) y peso bajo al nacer. De todas maneras, estudios epidemiológicos no han llegado a determinaciones concluyentes de la asociación entre preeclampsia y crecimiento fetal deficiente.⁽³⁴⁾

El peso al nacer está determinado tanto por la duración del embarazo como por la tasa de crecimiento fetal. Para estudiar el efecto de la preeclampsia en el crecimiento fetal, es importante comparar el crecimiento de los bebés nacidos de madres con preeclampsia con aquellos bebés nacidos de madres sin esta condición de la misma edad gestacional.⁽³⁵⁾

La preeclampsia en el Ecuador es una patología obstétrica de alta prevalencia como se mencionó anteriormente. Una de sus consecuencias se observa especialmente en el peso al nacimiento, el cual por diversos factores vasculares tiende a ser desfavorable. Sin embargo, la determinación del peso por niveles de presión arterial resulta incierto, por cuanto existen pacientes en las que las presiones elevadas no han alterado significativamente el peso del recién nacido. Siendo la alteración del peso una constante bastante frecuente, es necesario profundizar su estudio, pues el bajo peso al nacer constituye un riesgo para que el crecimiento psicomotor e intelectual se encuentre alterado y por lo tanto sus efectos no visibles, perduren toda la vida posterior al nacimiento.

Capítulo Segundo

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La hipertensión en el embarazo constituye el factor de riesgo de mayor morbilidad y mortalidad tanto materna como fetal en los EEUU y en varios países.⁽³⁶⁻⁴⁵⁾ Los datos estadísticos provenientes de la encuesta del segundo reporte del *National High Blood Pressure Education Program Working Group in High Blood Pressure in Pregnancy*,⁽³⁷⁾ indican que los desórdenes hipertensivos del embarazo son la segunda causa de mortalidad materna en los EEUU, representado casi el 15% de las muertes relacionadas con el embarazo ⁽³⁷⁾, y ocurre en el 3 al 10% de los embarazos,⁽³⁹⁾ esto es especialmente cierto en países en vías de desarrollo. La clasificación de los desórdenes hipertensivos ha variado y ha llevado a cierta confusión tanto en el manejo clínico como en el campo investigativo, sobre todo en lo que respecta a la etiología de los mismos.

Múltiples factores de riesgo han sido relacionados con la preeclampsia:⁽⁹⁾

- Exposición limitada al esperma.^(46,47)
- Primipaternidad.^(47,48)
- Embarazos por inseminación, donación de oocitos o de embriones.^(49,50)
- Efecto protector del cambio de pareja en el caso de un embarazo preeclámptico previo.⁽⁴⁹⁾
- Edades maternas extremas.⁽⁴⁹⁾
- Gestación múltiple.⁽⁵¹⁻⁵³⁾
- Preeclampsia previa.^(51,54)
- Hipertensión crónica o enfermedad renal.^(51,55)
- Enfermedad reumática.⁽⁵⁶⁾
- Peso bajo al nacimiento materno.⁽⁴⁹⁾
- Obesidad e insulino resistencia.^(57,58)
- Diabetes mellitus pregestacional.⁽⁵¹⁾
- Infecciones maternas.^(59,60)

- Trombofilia preexistente.⁽⁶¹⁻⁶³⁾
- Susceptibilidad genética materna.⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾
- Historia familiar de preeclampsia.⁽⁴⁹⁾
- Fumar (riesgo bajo).⁽⁴⁹⁾
- Degeneración hidrópica de la placenta.⁽⁴⁹⁾

En países desarrollados, la preeclampsia complica el 4.5 al 11.1% de los embarazos,⁽⁶⁷⁾ es más probable que ocurra en ambos extremos de edad reproductiva, pero es mucho más común en mujeres menores de 20 años de edad.^(41,68) En ciertos reportes,⁽⁴¹⁾ las mujeres de etnia blanca y negra de 15 a 17 años de edad fueron 2.6 y 2.4 veces, respectivamente, más propensas a desarrollar preeclampsia que las mujeres de 25 a 34 años.

Un gran factor de riesgo para desarrollar preeclampsia-eclampsia es el primer embarazo.^(69,70) Varios investigadores han demostrado que la incidencia de preeclampsia en mujeres multíparas es menor que en las primíparas, pero es mayor si la multípara tiene un compañero diferente.^(71,72) Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que el riesgo es reducido con exposiciones repetidas a antígenos específicos provenientes del mismo compañero. Sin embargo, recientemente Skjaerven et al.,⁽⁷³⁾ proporcionaron información que sustentaba la creencia de que el efecto protector contra la preeclampsia de un embarazo previo con el mismo compañero estaba probablemente confundida con el intervalo de tiempo entre los nacimientos. Estos investigadores emplearon datos obtenidos del Medical Birth Registry de Noruega, incluyendo más de 1.8 millones de nacimientos durante treinta y un años, para demostrar que el riesgo de preeclampsia en embarazos subsecuentes estaba relacionado con el tiempo que había transcurrido con el embarazo anterior y no con un cambio de compañero.⁽⁷³⁾ Cuando el intervalo entre los nacimiento fue mayor de 10 años, el riesgo de las mujeres multíparas se equiparó al de las mujeres primíparas. Sin embargo estos hallazgos no han sido completamente confirmados. Además, información reciente sugiere que un intervalo corto de relaciones sexuales antes de la concepción se asocia con un mayor riesgo de preeclampsia.⁽⁷⁴⁾ La hipótesis de los autores es que la preeclampsia es un

fenómeno inmunológico de “primipaternidad”. Las mujeres con relaciones sexuales de larga duración antes de la concepción, estuvieron más expuestas a antígenos paternos y probablemente llegaron a ser más tolerantes.⁽⁷⁵⁾

La preeclampsia ocurre solamente ante la presencia de tejido placentario y con más frecuencia cuando hay un exceso de este tejido, aún sin la presencia de un feto. Las mujeres con gestaciones múltiples (múltiples placentas), tienen mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia,^(76,77) al igual que aquellas con un embarazo molar parcial o completo. De forma interesante, se ha observado que las mujeres con fetos hidrópicos o extremadamente edematosos (y placentas hidrópicas y edematosas) pueden también mostrar signos y síntomas de preeclampsia ⁽⁷⁸⁾, la cual se resuelve antes del parto si el hidrops fetal es resuelto.⁽⁷⁹⁾

La preeclampsia-eclampsia ocurre con más frecuencia en mujeres con hipertensión subyacente u otros procesos crónicos como enfermedades autoinmunitarias, renales o diabetes mellitus. El riesgo de preeclampsia superpuesta en mujeres hipertensas es de aproximadamente el 25%.^(80,81) Las mujeres con una marcada historia familiar de hipertensión son también más susceptibles de desarrollar este síndrome.

Las mujeres con trombofilias tanto congénita como adquirida (síndrome antifosfolipídico, deficiencia del factor V de Leiden, resistencia a la proteína C activada e hiperhomocisteinemia), desarrollan con más frecuencia preeclampsia.^(82,83)

Las mujeres portadoras de ciertos tipos de desórdenes metabólicos congénitos, distintos de los que predisponen a la trombofilia, parecen también estar más predispuestas a desarrollar preeclampsia.⁽⁷⁵⁾ Específicamente, las mujeres que son portadoras heterocigotas de trastornos de beta-oxidación presentan riesgo de desarrollar preeclampsia-eclampsia así como otras complicaciones del embarazo.

Las anomalías lipídicas distintas de los desórdenes de oxidación de los ácidos grasos pueden asociarse con el desarrollo de preeclampsia. Wetzka et al.,⁽⁸⁴⁾ encontraron niveles elevados de triglicéridos y lipoproteínas en pacientes con preeclampsia severa con o sin síndrome de HELLP. Plantearon que las

partículas ricas en triglicéridos podrían cumplir un papel importante en la formación de trombina y agregación plaquetaria.

La preeclampsia tiene una prevalencia familiar.⁽⁸⁵⁾ Ciertas investigaciones han descrito frecuencias de hipertensión durante el embarazo de 28% en hijas de madres preeclámplicas, comparado con el 13% de las hijas de madres normotensas.⁽⁸⁵⁾ En un estudio basado en la población la incidencia de preeclampsia en mujeres primíparas que tenían una hermana con preeclampsia fue del 20%.⁽⁸⁶⁾

Los hombres producto de embarazo preeclámpico son 2.1 veces más probables de ser padres de un embarazo complicado con preeclampsia ⁽⁸⁷⁾, y las mujeres producto de un embarazo preeclámpico son 3.3 veces más probables de ser madres de un embarazo complicado con preeclampsia.

La base genética de la preeclampsia permanece incierta. Se ha demostrado que la preeclampsia y el síndrome de HELLP tienen diferentes asociaciones alélicas.⁽⁸⁸⁾ Se ha implicado al gen de la óxido nítrico sintetasa III y al receptor de mineralocorticoides.^(88,89)

Las mujeres que fuman tienen niños pequeños comparados con los hijos de no fumadoras y la frecuencia de preeclampsia es menor en las fumadoras.⁽⁹⁰⁾ Sin embargo, el resultado adverso del cigarrillo en el tamaño fetal pesa más que el efecto protector en el desarrollo de preeclampsia. Estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre ciertos tipos de exposición antigénica y el riesgo de desarrollar preeclampsia.

La obesidad es un factor de riesgo definido para preeclampsia. El riesgo se incrementa con un índice de masa corporal mayor.^(49,57) El incremento mundial de la obesidad probablemente incrementará la frecuencia de preeclampsia.^(49,91)

La obesidad tiene una fuerte relación con la insulino resistencia la cual es un factor de riesgo para preeclampsia.^(49,58) El mecanismo exacto por el cual la obesidad o la insulino resistencia se asocian con el desorden no está completamente comprendido, las posibles explicaciones son el mayor stress asociado con una circulación hiperdinámica, dislipidemia o un mayor stress oxidativo mediado por citoquinas; actividad simpática aumentada y un aumento de la reabsorción tubular de sodio.

El embarazo saludable es por si mismo, un estado de inflamación sistémica al menos en el tercer trimestre. Basado en este concepto, la preeclampsia no es una entidad independiente, si no simplemente el extremo final de una serie de respuestas inflamatorias sistémicas maternas generadas por el embarazo. La consecuencia final es que cualquier factor que pueda intensificar esta respuesta predispondría a desarrollar preeclampsia. De esta forma cualquier factor que incremente la respuesta inflamatoria materna, como las infecciones y las enfermedades reumáticas aumentarán la susceptibilidad a desarrollar preeclampsia.^(56,92,93)

Estudios recientes sugieren que las infecciones maternas (tracto urinario, dentales, chlamydia y citomegalovirus) se asocian con preeclampsia ^(92,93,301). La inflamación es probablemente una parte importante de la vía a través de la cual la obesidad predispone a la preeclampsia.⁽⁹⁶⁾

Capítulo Tercero

ETIOLOGÍA

La causa de la preeclampsia es todavía desconocida y aún no ha surgido una hipótesis completa, satisfactoria y unificada.⁽⁷⁵⁾ De esta manera, es probable que existan varias etiologías o predisponentes subyacentes con efectos que resultan en un grupo de signos y síntomas a los que denominamos preeclampsia.

Tabla 1: Teorías asociadas con la etiología de la preeclampsia (97)

- Invasión trofoblástica anormal
- Anormalidades en la coagulación
- Daño endotelial vascular
- Mala adaptación cardiovascular
- Fenómeno inmunológico
- Predisposición genética
- Excesos o deficiencias dietéticas

Factores genéticos

La presencia de un factor familiar en el desarrollo de preeclampsia se sugiere por la mayor incidencia de la misma (3 a 4 veces) en las familiares de tercer grado de las afectadas.⁽⁹⁸⁾ Sin embargo, la discordancia de la incidencia entre gemelos idénticos sugiere que otros factores distintos al genotipo materno están implicados; una observación que incrementa la posibilidad de contribución del factor fetal.

El Genetics of preeclampsia Collaborative Study (GOPEC) es un proyecto encargado de la investigación de los genes en este síndrome, entre los que destacan: angiotensina, receptor tipo I de la angiotensina II, factor V del Leiden y factor de necrosis tumoral.⁽⁹⁸⁾

Factor inmunológico

Se ha planteado por muchos años una causa inmunológica para la preeclampsia basada en la respuesta materna a antígenos provenientes del padre.⁽⁹⁹⁾

La falta de uso de métodos de barrera (anticoncepción), largos periodos de convivencia y la práctica de sexo oral reduce la incidencia de preeclampsia. Estas observaciones sugieren que la incidencia puede estar relacionada con la duración de una exposición previa a antígenos paternos del esperma.⁽⁹⁸⁾

Tales hallazgos respaldan la hipótesis de que el embarazo normal es un estado de tolerancia del feto hacia los antígenos paternos. En pacientes preeclámpticas existe una alteración de la tolerancia inmunológica y, la placentación anormal que se observa es el reflejo de una respuesta inapropiada a los antígenos paternos. Mientras mayor es la carga de estos antígenos, mayor es la prevalencia de preeclampsia (ilustrada por una mayor incidencia de la enfermedad en embarazos múltiples y molares).⁽⁹⁸⁾

La madre es tolerante a los antígenos placentarios externos y parece no desarrollar una respuesta inmunitaria contra ellos ⁽⁷⁵⁾. De los antígenos de histocompatibilidad, solamente el HLA G se expresa en la superficie del trofoblasto, la célula placentaria más íntimamente relacionada con el sistema materno.⁽¹⁰⁰⁾ Diferencias en la expresión de las proteínas HLA G pueden estar asociadas con la aparición de preeclampsia-eclampsia.⁽¹⁰¹⁾

Factores placentarios

El órgano implicado en el síndrome de preeclampsia-eclampsia es la placenta. Este órgano es de origen fetal y, al igual que el feto, posee haplotipos tanto maternos como paternos y determinantes genéticos.⁽⁷⁵⁾

La placentación anormal, en particular la falta de dilatación de las arteriolas espirales, parece ser un denominador común en la génesis de la preeclampsia. En estudios patológicos placentarios de mujeres preeclámpticas se observa una invasión anormal de las células placentarias hacia el endotelio vascular del útero.⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾

El citotrofoblasto invade la luz de las arterias espirales en dos periodos: el primero comienza a las diez semanas y el segundo cuatro a cinco semanas después. Este proceso altera la morfología de las arterias espirales placentarias a través de la disrupción de los componentes de la pared elástica y muscular llevando a la conversión de arterias musculares pequeñas hacia

“conductos” dilatados de baja resistencia ⁽⁹⁸⁾. Estos vasos son insensibles ante los estímulos vasoconstrictores circulantes y crean una baja presión.

El proceso de invasión intramural del trofoblasto que ocurre luego de las catorce semanas se encuentra alterado en las mujeres con preeclampsia. Las arterias espirales detienen su revestimiento endotelial y muscular, resultando en una dramática reducción del flujo sanguíneo intervilloso. El resultado es una hiperperfusión placentaria, la cual induce la liberación de un factor a la circulación materna. La disrupción endotelial que se observa en la preeclampsia lleva a una disminución del flujo sanguíneo placentario y este círculo vicioso se rompe solamente con la salida de la placenta.⁽⁹⁸⁾

Factores endoteliales

El endotelio vascular parece ser la célula objetivo para el proceso patológico de la preeclampsia; el síndrome clínico que se desarrolla es el resultado de un gran cambio de la función celular endotelial. Aunque el endotelio intacto tiene propiedades anticoagulantes y modifica la respuesta vascular a los agonistas, las células endoteliales activadas promueven la coagulación e incrementan la sensibilidad vasopresora, que son las características principales de la preeclampsia. Otras evidencias de la activación endotelial en la preeclampsia incluyen: cambios típicos en la morfología capilar endotelial glomerular; incremento en la permeabilidad capilar y niveles sanguíneos elevados de moléculas asociadas con activación celular endotelial (endotelina y fibronectina celular).⁽⁹⁸⁾

Factores circulantes

El alumbramiento de la placenta termina con la resolución de la preeclampsia. De esta manera, la placenta es considerada como la fuente principal de los factores causantes del daño funcional y estructural de las células endoteliales. La naturaleza del factor circulante no ha sido aún demostrada. Existen muchas propiedades que el factor debe poseer, incluyendo la capacidad para.⁽⁹⁸⁾

- Pasar libremente hacia la circulación materna;
- Incrementar la permeabilidad celular;
- Alterar el óxido nítrico y la producción de prostaciclina; provocando una alteración en la respuesta hacia los agonistas endotelio-dependientes.

Los candidatos potenciales actualmente considerados incluyen.⁽⁹⁸⁾

- Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF);
- Neuroquinina B
- Peroxidasas de estrés oxidativo y lipídico (estudios recientes sugieren que la suplementación con los antioxidantes vitaminas C y E puede reducir la incidencia de preeclampsia en pacientes con alto riesgo);
- Membranas microvellosas del sincitiotrofoblasto (STBMs). Se ha planteado que las STBMs son el vínculo entre la invasión placentaria anormal y la disfunción endotelial, ya que los niveles elevados circulantes observados en la preeclampsia podrían desencadenar el daño celular endotelial y el desorden funcional observado.

Capítulo Cuarto

DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Las enfermedades hipertensivas encontradas con más frecuencia durante el embarazo incluyen: preeclampsia/eclampsia, hipertensión gestacional, hipertensión crónica e hipertensión crónica con preeclampsia superpuesta (37). En general, estos desórdenes se definen de acuerdo a su variable patogénesis; sin embargo, es importante reconocer que la definición de estas condiciones ha variado entre las distintas organizaciones e incluso dentro de las mismas.⁽¹⁰⁵⁾ (tabla 1). Es más, cuando estas entidades son vistas en el contexto de un algoritmo para el manejo clínico, las definiciones se pueden ensombrecer. Las aproximaciones en el manejo de los desórdenes hipertensivos durante el embarazo tienen como objetivo común limitar la morbilidad materna y fetal/neonatal.⁽¹⁰⁵⁾ De esta manera es necesario hacer un esfuerzo para maximizar la duración del embarazo sin poner en riesgo de forma innecesaria el bienestar materno o fetal.

Tabla 2: Criterios para establecer el diagnóstico de preeclampsia (105)

Organización	Valores (mmHg) de TA y EG	Características de la TA	Proteinuria de 24h	
Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (106)	Adopta el criterio más reciente de la NHLBI/NIH		Adopta el criterio más reciente de la NHLBI/NIH	
Sociedad Canadiense de Hipertensión (107)	TA diastólica	Se recomienda un brazalete que sea 1.5 veces la circunferencia del brazo. El paciente debe estar sentado con el brazalete a nivel del corazón. La lectura de la TA diastólica se toma al apagarse el cuarto ruido de Korotkoff. A menos que el valor sea ≥ 110 , para definir hipertensión se deben emplear dos determinaciones tomadas con una diferencia de 4 horas. Las mediciones siguientes de la TA deben ser tomadas en menos de una semana.	1+ (30 mg/dl) o 0.3 g/24h. Los valores de las tiras reactivas deben ser interpretados teniendo en cuenta el reporte de otras variables del uroanálisis. (ej., esterasa leucocitaria, pH).	El término "Hipertensión gestacional con proteinuria" es usado en lugar de preeclampsia.
NHLBI/NIH (108)	Incrementos (de los	La HTA se debe resolver dentro de los 42 días	1+ (30 mg/dl) o 0.3 g/24h.	Proteinuria o edema deben acompañar a

	valores base) en la TA sistólica de 30 o en la diastólica de 15 (< 20 semanas). Sin conocer los valores base: \geq 140/90.	posparto.		la HTA.
NHLBI/NIH (75)	Normotensa al inicio (< 20 semanas) \geq 140/90.	La lectura diastólica es tomada como la desaparición del quinto ruido de Korotkoff. Se debe usar por lo menos dos determinaciones para definir HTA. Las mediciones siguientes de la TA deben ser tomadas en menos de una semana.	1+ (30 mg/dl) o 0.3 g/24h (es muy recomendado una muestra de 24 horas o por lo menos un tiempo que permita la corrección para la excreción de creatinina.	Incremento (de los valores base) en la TA sistólica de 30 o en la diastólica de 15 (< 20 semanas). Observación de cerca de la proteinuria e hiperuricemia (ácido úrico \geq 6 mg/dl). No evidencia de IVU. Sospechar preeclampsia si se combinan cefalea, visión borrosa o dolor abdominal con contaje bajo de plaquetas y enzimas hepáticas anormales, aún sin la presencia de proteinuria.
WHO Organización Mundial de la Salud (109)	TA diastólica \geq 90.	Paciente debe tener una inclinación lateral de 15-30°. La lectura de la TA diastólica se toma al apagarse el cuarto ruido de Korotkoff. A menos que el valor sea \geq 110, para definir hipertensión se deben emplear dos determinaciones tomadas con una diferencia de 4 horas.	> 0.3 mg/24h	TA diastólica \geq 85 debe ser considerada anormal.

Fuente: Gregg 2004.⁽¹⁰⁵⁾

La hipertensión se puede presentar antes del embarazo o puede ser diagnosticada por primera vez durante la gestación. Es más, en algunas mujeres la hipertensión se puede volver evidente únicamente intraparto o posparto.⁽¹¹⁰⁾

La preeclampsia es un síndrome de etiología desconocida que afecta potencialmente a múltiples órganos y sistemas. La presentación clínica es variable y la falta de una única prueba de laboratorio para el diagnóstico hace a veces a la enfermedad difícil de confirmar.⁽⁴⁾ Muchas de las referencias en la literatura utilizan terminología y criterios de laboratorio inconsistentes; las

pacientes son en ocasiones definidas con criterios inespecíficos como hipertensión inducida por el embarazo, la cual no permite distinguir entre hipertensión gestacional y preeclampsia. Para crear uniformidad en el diagnóstico y por propósitos investigativos, se establecieron en 1990 criterios nacionales ⁽⁴⁾ y han sido recientemente actualizados por el National High Blood Pressure Education Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy.⁽³⁷⁾ El esquema de clasificación de los desórdenes hipertensivos en el embarazo es el siguiente:⁽³⁷⁾

- Preeclampsia-eclampsia
- Preeclampsia superpuesta a la hipertensión crónica
- Hipertensión Crónica
- Hipertensión Gestacional

Hipertensión Crónica

La hipertensión crónica se define como hipertensión si está presente antes del embarazo o es diagnosticada antes de las 20 semanas de gestación. Cuando la TA sistólica es ≥ 140 mmHg o la TA diastólica es ≥ 90 mmHg. Cuando la hipertensión arterial se diagnostica por primera vez durante el embarazo y no se resuelve luego del parto es también clasificada como hipertensión crónica.⁽³⁷⁾

Preeclampsia-eclampsia

Este síndrome específico del embarazo ocurre usualmente después de las 20 semanas de gestación (o antes en el caso de enfermedades trofoblásticas como la mola hidatidiforme o el hidrops). Está determinado por un incremento en la presión arterial (elevación de la TA gestacional) acompañada de proteinuria. La elevación de la presión arterial gestacional se define cuando la TA sistólica es > 140 mmHg y la TA diastólica es > 90 mmHg en una mujer que era normotensa antes de las 20 semanas de gestación. En ausencia de proteinuria la enfermedad es altamente sospechada cuando la TA incrementada aparece acompañada por los siguientes síntomas: cefalea, visión borrosa y dolor abdominal o resultados anormales de laboratorio, específicamente contajes plaquetarios bajos y enzimas hepáticas alteradas ⁽³⁷⁾.

En el pasado se planteó que el incremento en la TA sistólica de 30 mmHg o diastólica de 15 mmHg podía ser usado como un criterio diagnóstico aún cuando los valores absolutos permanecen $< 140/90$ mmHg. Esta definición no ha sido incluida en el actual criterio ⁽³⁷⁾, debido a que la única evidencia disponible muestra que las mujeres con TA que encajan en esta descripción no tienen mayor probabilidad de presentar desenlaces adversos.^(111,112) Sin embargo, es importante mencionar que las mujeres que presentan un incremento en la TA sistólica de 30 mmHg o en la TA diastólica de 15 mmHg requieren observación cercana, en especial si están también presentes proteinuria e hiperuricemia (ácido úrico ≥ 6 mg/dl).

La TA diastólica se determina al desaparecer el sonido (Korotkoff fase V). La medición sucesiva de la TA puede terminar en lecturas diferentes. Se recomienda que la elevación de la TA en la gestación se defina en base a por lo menos dos determinaciones. La segunda determinación debe ser diseñada de una manera que permita reducir la probabilidad de “artefacto” y ansiedad del paciente.⁽¹¹³⁾

La proteinuria se define como la excreción urinaria ≥ 0.3 g en una muestra de orina de 24 horas. Esto usualmente se correlacionará con resultados ≥ 30 mg/dl ($\geq 1+$ en la lectura de la tira reactiva) en una determinación urinaria aleatoria sin evidencia de infección del tracto urinario.⁽³⁷⁾ Sin embargo, debido a la discrepancia entre las determinaciones aleatorias de proteinuria y las concentraciones de proteínas en orina de 24 horas en la preeclampsia (que puede ser más alta o más baja),^(114,115) se recomienda que el diagnóstico sea basado en una muestra de orina de 24 horas, si es posible; o que sea basado en una muestra corregida de excreción de creatinina si el procedimiento anterior no es factible.

La preeclampsia siempre representa un daño potencial para la madre y el feto. Otras condiciones pueden incrementar la tensión arterial e incluso terminar en proteinuria; de esta manera, al mismo tiempo que la certeza en el diagnóstico aumenta, los requerimientos para una valoración cuidadosa y la consideración del parto, también aumenta. Los siguientes hallazgos aumentan la certeza del diagnóstico de preeclampsia.⁽³⁷⁾

- TA sistólica \geq 160 mmHg o TA diastólica \geq 110 mmHg
- Proteinuria \geq 2 g en 24 horas (2+ o 3+ en análisis cualitativos). La proteinuria debe aparecer por primera vez durante el embarazo y revertir luego del parto
- Creatinina sérica elevada ($>$ 1.2 mg/dl)
- Contaje plaquetario $<$ 100.000 células/mm³, evidencia de anemia hemolítica microangiopática (con concentraciones elevadas de ácido láctico deshidrogenasa, o ambas)
- Actividad elevada de las enzimas hepáticas (AST, ALT o ambas)
- Cefalea persistente u otras alteraciones visuales o cerebrales
- Dolor epigástrico persistente

La denominada triada clásica de preeclampsia incluye hipertensión, proteinuria y edema. Sin embargo, el acuerdo universal actual no considera el edema como parte del diagnóstico.^(39,116,117) De hecho, el edema no es ni suficiente ni necesario para confirmar el diagnóstico de preeclampsia puesto que es un hallazgo común en el embarazo normal y aproximadamente un tercio de las mujeres eclámpicas nunca presentan edema.⁽¹¹⁸⁾

La progresión de preeclampsia leve a severa es generalmente lenta, aunque en ocasiones esta puede ser súbita,⁽⁴⁾ enumeradas en la tabla 3:

Tabla 3: Trastornos hipertensivos durante el embarazo: indicaciones de severidad ⁽⁴⁵⁾

Anomalías	Leve	Severa
Presión Arterial Diastólica	< 100 mmHg	110 mmHg o mayor
Proteinuria	Trazas a 1+	Persistente 2+ o más
Cefalea	Ausente	Presente
Trastornos visuales	Ausentes	Presentes
Dolor abdominal superior	Ausente	Presente
Oliguria	Ausente	Presente
Convulsiones	Ausente	Presente (eclampsia)
Creatinemia	Normal	Elevada
Trombocitopenia	Ausente	Presente
Elevación de las enzimas hepáticas	Mínima	Pronunciada
Restricción del crecimiento fetal	Ausente	Obvia
Edema pulmonar	Ausente	Presente

Fuente: Williams 1998

La eclampsia se define por la ocurrencia de convulsiones tónico-clónicas generalizadas no atribuible a otras causas en una mujer con preeclampsia (37,119). Se deben investigar otras causas de convulsiones incluyendo la ruptura de aneurismas, sangrado de una malformación arterio-venosa y epilepsia.

Preeclampsia superpuesta a hipertensión crónica

Las mujeres con hipertensión crónica desarrollan preeclampsia con mayor frecuencia y severidad.⁽⁴⁾ La superposición de signos hace más difícil el diagnóstico de preeclampsia en las mujeres con hipertensión crónica. Una buena prueba diagnóstica de preeclampsia sería especialmente útil. Las condiciones que hacen altamente probable el diagnóstico de preeclampsia superpuesta a hipertensión crónica son las siguientes.⁽³⁷⁾

- Aparición de proteinuria (≥ 0.3 g en orina de 24 horas) luego de las 20 semanas de gestación.

Aparición de cualquiera de las siguientes situaciones en una mujer con hipertensión y proteinuria antes de las 20 semanas de gestación:⁽³⁷⁾

- Incremento súbito de la proteinuria.
- Incremento súbito de la TA en casos en los cuales la hipertensión estaba previamente controlada.
- Trombocitopenia (contaje plaquetario menor de 100.000 células/mm³)
- Incremento de la alanina amino transferasa (ALT)/ aspartato amino transferasa (AST) a niveles anormales.

Hipertensión gestacional

La hipertensión gestacional es la causa más frecuente de hipertensión en el embarazo. La incidencia se encuentra entre el 6-18% en mujeres nulíparas (120-123) y entre el 6-8% en mujeres multíparas.⁽¹²²⁾ La incidencia se incrementa marcadamente en pacientes con embarazos gemelares.^(122,123) En general, la mayoría de los casos de hipertensión gestacional aparecen antes o durante las 37 semanas de gestación. La edad gestacional en el parto y el peso al nacimiento en estos embarazos están significativamente elevados en comparación con los embarazos normotensos.^(120,122,123)

La hipertensión gestacional se diagnostica cuando una paciente previamente normotensa presenta una TA sistólica ≥ 140 mmHg y una TA diastólica ≥ 90 mmHg por dos ocasiones luego de las 20 semanas de gestación en ausencia de proteinuria.^(4,37) Hasta el 25% de mujeres con hipertensión gestacional desarrollan preeclampsia.⁽¹²⁴⁾ Los síntomas siguientes deberían aumentar la sospecha de preeclampsia: cefalea, visión borrosa, dolor abdominal, parámetros de laboratorio anormales, incluyendo plaquetopenia, enzimas hepáticas anormales, proteinuria e hiperuricemia (ácido úrico ≥ 6 mg/dl).

La hipertensión gestacional es un diagnóstico temporal. Si la paciente no desarrolla preeclampsia y revierte su TA dentro de las 12 semanas postparto, se diagnostica “hipertensión transitoria del embarazo”. Si su TA permanece elevada luego de las 12 semanas postparto se diagnostica “hipertensión crónica”.⁽³⁷⁾

Síndrome de HELLP

En 1982 Weinstein et al.⁽¹²⁵⁾ describieron a un subgrupo de mujeres preeclámpticas que sufrían una elevada morbilidad y mortalidad perinatal. Todas ellas presentaron hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia, por lo que se le denominó Síndrome de HELLP. Este síndrome puede estar presente hasta en el 20% de las mujeres con preeclampsia severa.⁽¹²⁶⁾

La literatura destaca las diferencias en relación al grado de hallazgos anormales de laboratorio y al criterio utilizado para diagnosticar síndrome de HELLP. La trombocitopenia ha sido la situación más frecuente. Sin embargo, algunos investigadores han incluido solo aquellos valores determinados antes del parto, mientras que otros han reportado contajes plaquetarios obtenidos tanto antes como después del parto. Además, existen diferencias considerables con respecto a que hay niveles anormales de AST o bilirrubina.⁽⁹⁷⁾

Martin et al.⁽¹²⁷⁾ ideó la siguiente clasificación basada en el contaje plaquetario:

- Síndrome de HELLP clase I: contaje plaquetario menor de $50.000/\text{mm}^3$
- Síndrome de HELLP clase II: contaje plaquetario entre $50.000 - 100.000/\text{mm}^3$, y

- Síndrome de HELLP clase III: contaje plaquetario entre 100.000 – 150.000/mm³

Estas clases han sido usadas para predecir la rapidez de recuperación postparto, el desenlace materno-perinatal y la necesidad de plasmaféresis.⁽¹²⁸⁾

Miles et al.⁽¹²⁹⁾ reportaron una fuerte asociación entre la presencia de HELLP y eclampsia. En ese estudio el síndrome de HELLP estuvo presente en el 30% de las pacientes con eclampsia postparto y en 28% de las pacientes con eclampsia antes del parto.

La hemólisis definida como la presencia de anemia hemolítica microangiopática, es la característica principal del síndrome de HELLP. El papel de la coagulación intravascular diseminada (CID) en la preeclampsia es controversial. La mayoría de los autores no consideran al síndrome de HELLP como una variante de la CID, debido a que parámetros de la coagulación como TP, TTP y el fibrinógeno sérico se encuentran normales. Sin embargo, el diagnóstico de CID es difícil en la práctica clínica. Cuando determinantes sensibles de esta condición como la antitrombina III, fibrinopéptido A, monómero de fibrina, dímero D, alfa₂ antiplasmina, plasminógeno, precalicreina y fibronectina son utilizados, muchos pacientes tienen valores de laboratorio consistentes con CID.^(130,131) Desafortunadamente, estas pruebas son consumidoras de tiempo y no encajan para un monitoreo de rutina. De esta manera, en la práctica clínica se utiliza con frecuencia parámetros de laboratorio menos sensibles.

La incidencia del síndrome del HELLP en la preeclampsia varía desde un 2-12%,⁽¹³²⁾ lo que refleja las diferencias en los criterios diagnósticos usados. El síndrome parece ser más común en pacientes caucásicas. La incidencia del síndrome es también mayor en pacientes preeclámpticas que han sido manejadas de forma conservadora.⁽⁹⁷⁾

Criterios para establecer el síndrome de HELLP.⁽⁹⁷⁾

Hemólisis

- Frotis anormal de sangre periférica
- Bilirrubina incrementada > 1.2 mg/dl

- Deshidrogenasa láctica incrementada: >600 UI/L

Incremento de enzimas hepáticas

- AST \geq 72 UI/L
- Deshidrogenasa láctica incrementada > 600 UI/L

Trombocitopenia

- Contaje plaquetario < 100.000/mm³.

Las pacientes generalmente se quejan de dolor en epigastrio o en cuadrante superior derecho (65%), algunas presentan náusea o vómito (50%) y otras presentan síntomas inespecíficos. La mayoría de pacientes (90%) tienen una historia de malestar en los últimos días antes de la presentación; algunas se presentan con hematuria o sangrado gastrointestinal. La hipertensión y la proteinuria pueden estar ausentes o ligeramente anormales (126,133). El examen físico demostrará dolor en el cuadrante superior derecho y ganancia de peso significativa (con edema).

Es importante recordar que la hipertensión severa no es una constante ni un hallazgo frecuente en el síndrome de HELLP.

Ocasionalmente este síndrome se asocia con hipoglucemia que puede llegar hasta el coma, hiponatremia severa y ceguera cortical. Una complicación rara pero interesante del síndrome de HELLP es la diabetes insípida nefrogénica transitoria. Al contrario de la diabetes insípida central que se debe a la disminución o falta de secreción de arginina-vasopresina por el hipotálamo, la diabetes insípida nefrogénica transitoria se caracteriza por una resistencia a la arginina-vasopresina mediada por un exceso de vasopresinasa. Se postula que la elevada circulación de vasopresinasa puede ser el resultado de un metabolismo hepático elevado de la enzima.⁽⁹⁷⁾

El manejo de las pacientes preeclámpticas que presentan síndrome de HELLP es altamente controversial.⁽¹³²⁾ De esta forma, existen varias modalidades terapéuticas descritas en la literatura para tratar o revertir el síndrome. La mayoría de estas modalidades son similares a aquellas usadas en el tratamiento de la preeclampsia severa.

Tratamiento para controlar o revertir el síndrome de HELLP⁽⁹⁷⁾

Expansión del volumen plasmático

- Reposo
- Cristaloides
- Albúmina 5-25%

Agentes antitrombóticos

- Aspirina a dosis bajas
- Heparina
- Antitrombina III
- Infusiones de prostaciclina

Agentes inmunosupresores

- Esteroides

Otros

- Infusiones de plasma fresco congelado
- Plasmaféresis
- Diálisis

Existe el consenso general de que los embarazos complicados con preeclampsia y HELLP se asocian con un pobre desenlace materno y perinatal.^{124,126,134)} La mortalidad perinatal varía desde 7.7 a 60% y la mortalidad materna desde 0 a 24%. La morbilidad materna es común. La mayoría de estas pacientes requieren transfusiones de sangre y productos sanguíneos y se encuentran en alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda, edema pulmonar, ascitis, derrame pleural y ruptura hepática.⁽¹³⁵⁻¹³⁸⁾ Además estos embarazos se asocian con altas incidencias de desprendimiento prematuro de placenta y CID.⁽¹³⁸⁾

El síndrome de HELLP se puede desarrollar anteparto o postparto. En el periodo postparto las manifestaciones pueden aparecer en pocas horas o 7 días después, aunque la mayoría presentan 48 horas postparto.

El manejo inicial para las pacientes con síndrome de HELLP debe ser el mismo que para cualquier paciente con preeclampsia severa. La prioridad es valorar y estabilizar el estado materno, sobre todo las anomalías de la coagulación.

El siguiente paso es evaluar el bienestar fetal empleando pruebas de no stress y perfil biofísico. Luego, se debe decidir si está o no indicado el término del embarazo. La amniocentesis debe ser planteada en paciente de menos de 34 semanas de gestación.⁽⁹⁷⁾ En ausencia de anormalidades de laboratorio que indiquen CID y de madurez pulmonar fetal, se debe administrar dos dosis de corticoides para acelerar la madurez pulmonar fetal y terminar el embarazo 24 horas luego de la última dosis. Durante este tiempo, tanto la madre como el feto deben ser monitorizados de cerca. Este síndrome no es una indicación para cesárea inmediata.⁽⁹⁷⁾

Capítulo Quinto

FISIOPATOLOGÍA

La preeclampsia es un desorden multisistémico en el cual los cambios fisiopatológicos empiezan antes de que la mujer embarazada muestre signos o presente síntomas. El volumen intravascular de una mujer preecláptica no está expandido como en el embarazo normal, pero se encuentra contraído al igual que en una mujer no embarazada.⁽⁷⁵⁾ El grado de contracción del volumen intravascular es generalmente paralelo a la severidad de la enfermedad. Las mujeres con preeclampsia severa pueden tener una reducción del volumen vascular de 30 a 40%.⁽¹³⁹⁾ El volumen intersticial de muchas mujeres embarazadas con preeclampsia también sufre un incremento marcado.⁽¹³⁹⁾ De esta manera, la mayoría de mujeres preeclápticas presentan un edema de tejido a más del asociado al embarazo normal. El incremento en el fluido intersticial se debe sobre todo al daño endotelial y a la fuga capilar del líquido o proteínas hacia el intersticio, lo cual se exagera por la hipertensión y la intervención fisiológica de la baja presión oncótica en el plasma. Durante el parto por cesárea es común encontrar acumulaciones de moderada cantidad de fluido ascítico en la cavidad peritoneal de las mujeres con preeclampsia. Es importante recalcar que el tratamiento agresivo de la contracción del volumen intravascular con líquidos y electrolitos para expandir este compartimiento podría también aumentar el líquido intersticial (edema) y poner a las mujeres preeclápticas en un alto riesgo de desarrollar edema pulmonar.⁽¹⁴⁰⁾

Los cambios fisiopatológicos de la preeclampsia respaldan el concepto de la perfusión materna reducida hacia los órganos en todos los sistemas.^(141,170) El flujo sanguíneo reducido es evidente para todos los órganos de las mujeres preeclápticas y esta reducción está causada en parte por una profunda vasoconstricción. La vasoconstricción es secundaria a una sensibilidad incrementada a vasopresores circulantes.⁽¹⁷⁰⁾ Las mujeres preeclápticas manifiestan una sensibilidad incrementada a los agentes vasopresores evaluados. Esto se encuentra probablemente alterado por la actividad simpática aumentada.⁽¹⁴²⁻¹⁴⁵⁾ La perfusión está ampliamente comprometida por

la activación de la cascada de la coagulación con coagulación intravascular, formación de microtrombos y un volumen plasmático reducido secundario a la vasoconstricción y a la mayor permeabilidad vascular.⁽¹⁴¹⁾ La magnitud de la vasoconstricción esta indicada por la observación de que a pesar de la reducción del volumen plasmático, las hormonas reguladoras de volumen indican un “sobrellenado” con incremento de la ADH y reducción de la renina circulante.^(146,147)

La mujer con preeclampsia manifiesta tiene vasoconstricción, presentan múltiples disfunciones orgánicas debido a la perfusión inadecuada, además activación de la cascada de la coagulación y pérdida de la integridad endotelial. La sensibilidad incrementada a los vasopresores, activación plaquetaria y su producción alterada, la reducción del volumen plasmático, el incremento de la ADH y de varios indicadores de activación endotelial se hace evidente semanas a meses antes de manifestarse la preeclampsia.⁽¹⁴¹⁾ Un hallazgo paradójico adicional apunta hacia la importancia de discriminar los factores de riesgo de los factores patogénicos. El aumento del gasto cardiaco sin un aumento de la resistencia periférica total puede predecir preeclampsia clínicamente evidente.⁽¹⁴⁸⁾ Sin embargo, con una enfermedad manifiesta evidente, la resistencia periférica total aumenta pero el gasto cardiaco no lo hace con igual magnitud.

Disfunción endotelial en la Preeclampsia

Los cambios glomerulares y fisiopatológicos de la preeclampsia, en especial aquellos presentes antes de la enfermedad clínicamente evidente sugieren que la función endotelial alterada es responsable de muchos de los cambios del síndrome ⁽¹⁴⁹⁾. Las mujeres con preeclampsia manifiestan un incremento de los marcadores de activación endotelial, incluyendo el Factor von Willebrand, fibronectina celular (cFN), trombomodulina, endotelina, VCAM y una mayor actividad del factor del crecimiento.⁽¹⁵⁰⁻¹⁵²⁾ El prostanoide endotelial, prostaciclina (PGI1) está reducido en las mujeres con preeclampsia mientras que el tromboxano, liberado por las plaquetas activadas, está incrementado ⁽¹⁵³⁾. Los vasos sanguíneos provenientes de mujeres con preeclampsia demuestran una función vasodilatadora reducida mediada por el endotelio ⁽¹⁵⁴⁾.

Varios análisis in vitro indican que el plasma o suero provenientes de pacientes preeclámpticas puede altera la función endotelial.⁽¹⁴⁹⁾ Estas alteraciones incluyen una mayor liberación de cFN, prostanoide, VCAM, generación de óxido nítrico, captación de ácidos grasos, y expresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).^(155,156) Muchas de estas características no solo están incrementadas en la sangre de las mujeres preeclámpticas al compararlas con mujeres normales, si no que además desaparecen poco después del parto.⁽¹⁴¹⁾

Es importante mencionar que muchos de estos cambios pueden ser demostrados semanas a meses antes de que la preeclampsia sea clínicamente evidente.⁽¹⁴¹⁾ Por otra parte, existe certeza de activación endotelial en la sangre de niños de madres preeclámpticas. El cFN circulante está incrementado en la sangre del cordón umbilical, lo cual puede también alterar la función endotelial.⁽¹⁵³⁾

Mecanismos de implantación anormal

Treinta años atrás el examen morfológico de los lechos placentarios de mujeres con preeclampsia demostró invasión superficial del trofoblasto y falla de la remodelación vascular.⁽¹⁴¹⁾ La invasión normal del trofoblasto es única en su espacio y tiempo. El citotrofoblasto produce enzimas proteolíticas y la regulación de estas enzimas, en especial la colagenasa 92-kD tipo 4, está dada por factores como el EGF (factor de crecimiento endotelial), IL-1 y la influencia de hormonas esferoidales.⁽¹⁴¹⁾ La implantación normal requiere además la expresión regulada de moléculas específicas de adhesión a través de dos interacciones: células-células y célula-matriz extracelular.⁽¹⁴¹⁾ Por otra parte, debido a que muchas de las funciones del trofoblasto son características de las células endoteliales, la implantación normal parece requerir también de la capacidad del trofoblasto endovascular -alterando su fenotipo- para parecerse a las células endoteliales vasculares.⁽¹⁴¹⁾ Las cadherinas (moléculas que median la adhesión célula a célula), integrinas (receptores que se unen a los ligandos de la matriz extracelular; incluyen fibronectina, laminina y colágeno), y los receptores de las superfamilias de las inmunoglobulinas de adhesión (VCAM-1 y PCAM-1) son factores claves de las interacciones necesarias para

la invasión y la adquisición del fenotipo endotelial.⁽¹⁴¹⁾ Durante la placentación normal, los patrones de la expresión de los receptores cambia con la migración del trofoblasto e incluye una menor regulación (downregulation) de las moléculas, lo que impide la invasión ($\alpha 6 \beta 4$, E-cadherina) y una mayor regulación (upregulation) de los receptores permisivos de la invasión ($\alpha 1 \beta 1, \alpha v \beta 3, \alpha v \beta 5, VEcadherina$).⁽¹⁴¹⁾ Un balance de estas interacciones impide la invasión permitiendo al citotrofoblasto, de manera efectiva, penetrar en los vasos sanguíneos maternos, reemplazar las células endoteliales maternas y remodelar las paredes vasculares.

Muchos de estos cambios adaptativos parecen estar alterados en la preeclampsia. En esta patología, la capacidad degradativa puede estar disminuida debido a niveles bajos de MMP-9.⁽¹⁴¹⁾ Además, la expresión ordenada de las moléculas de adhesión también está alterada. Zhou et al demostraron que la expresión inapropiada de varias moléculas de adhesión llevaba a una falla en los procesos de regulación (upregulation, downregulation) tanto para el fenotipo no invasivo como invasivo del citotrofoblasto.⁽¹⁴¹⁾ La expresión disfuncional puede ser responsable de los hallazgos patológicos de la implantación superficial con invasión vascular inapropiada. Además, la transformación del citotrofoblasto entre las arterias espirales desde un fenotipo epitelial a un fenotipo endotelial está alterada en la preeclampsia. El trofoblasto en los vasos deciduales de mujeres preeclámpicas no expresa los antígenos endoteliales VCAM-1 y PCAM-1.⁽¹⁴¹⁾ Esto puede indicar una falla generalizada del trofoblasto intravascular y adoptar un fenotipo endotelial necesario para la interacción apropiada con la sangre materna.

Varias investigaciones han ilustrado la importancia de la presión de oxígeno en el desarrollo de la placenta. El citotrofoblasto mantenido in vitro a bajas presiones de oxígeno (2% vs. 20% de O_2) prolifera preferencialmente y no se diferencia a un fenotipo invasivo ⁽¹⁵⁷⁾. Existe una producción incrementada de citoquinas inflamatorias $TNF\alpha, IL-1\alpha, IL-1\beta, VEGF$.⁽¹⁵⁸⁾ En estos ambientes bajos de O_2 el citotrofoblasto no invade de forma normal y no completa el cambio integracional asociado con la invasión. De forma interesante el fenotipo de las moléculas de adhesión de estas células imita el fenotipo del

citotrofoblasto de mujeres preeclámplicas. Además, esta baja tensión de oxígeno es similar a la tensión de oxígeno a la que el trofoblasto está expuesto previo al contacto con las arterias espirales maternas. La diferenciación del citotrofoblasto y la expresión de los antígenos de adhesión pueden estar parcialmente reguladas por la concentración de oxígeno circulante a través de la transcripción del factor 1 de hipoxia inducible (HIF-1). Información proveniente de ciertas investigaciones sugieren que la menor regulación (downregulation) del HIF-1 luego de la fase tardía del primer trimestre, incrementa la tensión de O_2 . El TGF β_3 , el cual es altamente expresado en la gestación temprana evita los incrementos en la tensión de O_2 y por lo tanto puede ser capaz de inhibir la diferenciación del trofoblasto hacia el fenotipo invasivo.^(208,209) La expresión del TGF β_3 está incrementada en las placentas de mujeres preeclámplicas lo que sugiere una inhibición de la diferenciación normal resultando en una inadecuada invasión. De acuerdo a este concepto, las proteínas HIF están incrementadas en placentas de mujeres con preeclampsia.⁽¹⁵⁹⁾

Otros mediadores potenciales de la implantación y adecuada invasión arterial espiral incluye el óxido nítrico (ON), y el monóxido de carbono (CO).^(160,161, 303-305) El ON actúa como una sustancia vasoactiva local que produce vasodilatación y regula el remodelamiento vascular.⁽¹⁶²⁾ Las hemooxigenasas 1 y 2 (HO-1, HO-2) se expresan en la placenta y generan la producción de CO, lo que sugiere un papel en la regulación del trofoblasto. Además, la regulación de la apoptosis, conocida por ser estimulada bajo condiciones de hipoxia puede ser importante para la diferenciación del trofoblasto. La apoptosis esta notablemente incrementada en las placentas de mujeres con preeclampsia.⁽¹⁶⁴⁻¹⁶⁷⁾

Finalmente, el papel de la inflamación en la diferenciación del trofoblasto no está aún claro, sin embargo, se ha observado un incremento en el número de macrófagos acompañando a una invasión trofoblástica disminuida en arterias útero-placentarias de mujeres con preeclampsia.⁽¹⁶⁸⁾ Investigaciones recientes postulan también a las infecciones como causantes de la alteración de la implantación normal. Las células citotrofoblásticas infectadas por CMV no presentan diferenciación normal.⁽¹⁶⁹⁾

Las posibles interacciones inmunológicas entre la madre y el feto que se ha considerado para la implantación anormal están respaldadas por numerables datos epidemiológicos. Esta información sugiere que la exposición a antígenos paternos brinda un efecto protector contra la preeclampsia.⁽¹⁴¹⁾ La preeclampsia es ampliamente considerada como una enfermedad del primer embarazo, ya que dos tercios de los casos ocurren durante el mismo.⁽¹⁷⁰⁾ Se ha propuesto que la transfusión materno-fetal durante el embarazo y asociada especialmente con exposiciones de la madre durante el parto a productos del genoma fetal la protegen en embarazos subsecuentes (y por lo tanto del padre). De acuerdo a esto, el efecto protector del primer embarazo se ha perdido parcialmente si una mujer tiene un hijo con un nuevo padre.⁽¹⁴¹⁾ De forma similar, el riesgo de preeclampsia es menor si la duración del tiempo en que la mujer ha tenido contacto sexual con el padre del niño anterior a la concepción es prolongado.⁽¹⁷¹⁾ Siguiendo la línea protectora de la exposición al genoma paterno a través del semen el uso de métodos de barrera (anticoncepción) antes del primer embarazo incrementa el riesgo de preeclampsia.⁽¹⁴¹⁾ Se podría decir, entonces que las mujeres inseminadas con espermia proveniente de hombres que no son sus esposos, tienen un riesgo incrementado de presentar preeclampsia.⁽¹⁴¹⁾

De esta manera el fracaso del citotrofoblasto para invadir normalmente y expresar su fenotipo endotelial es probablemente debido a una interacción anormal con las células maternas, más no por un déficit intrínseco de la función del trofoblasto. Esto podría ser un efecto directo de la alteración en la expresión de las señales maternas dificultando o impidiendo estos procesos. El defecto temprano de la implantación podría ser secundario a interacciones inmunológicas materno-fetales, que evitan la modificación temprana normal de las arterias espirales para incrementar la tensión de oxígeno hacia el trofoblasto y facilitar la invasión. El resultado final de una diferenciación alterada es una inadecuada invasión del trofoblasto. La remodelación incompleta de la vasculatura materna y la placentación anormal terminan en una disminución de la perfusión placentaria.⁽¹⁷²⁾

Las dos fases modelo de la Preeclampsia: Perfusión placentaria reducida y enfermedad sistémica materna:

Qué rasgo del embarazo resulta en una alteración profunda irreversible de la función fisiológica materna característica de la preeclampsia?. Una posibilidad que no es sostenible es la presencia de un útero distendido. La preeclampsia puede ocurrir en embarazos ectópicos abdominales que progresan hacia el término y en los cuales el útero se encuentra mínimamente agrandado.⁽¹⁴¹⁾ por lo que es evidente que la presencia del feto no es necesaria. Las mujeres con mola hidatidiforme, en la cual existe tejido fetal mínimo, tienen un riesgo incrementado de preeclampsia.⁽¹⁴¹⁾ La placenta parecería ser el componente importante en el embarazo. Esto se respaldó de una manera convincente por el reporte de un caso de una mujer con embarazo abdominal que desarrolló preeclampsia. Luego del parto la placenta no fue removida de su sitio de unión a la pelvis debido al posible sangrado. El síndrome se resolvió por completo solo varios meses después del parto cuando la placenta estaba eventualmente reabsorbida.⁽¹⁴¹⁾ Partiendo del hecho de que todas las mujeres embarazadas poseen placentas y solo el 5% desarrollan preeclampsia debe haber algo diferente en la placenta de las mujeres con este desorden. Sesenta años atrás Page concluyó que la perfusión reducida era el rasgo placentario que llevaba al desarrollo de preeclampsia. La implantación anormal y la invasión vascular reducida característica de la preeclampsia respaldan esta hipótesis. Adicionalmente, muchas condiciones médicas asociadas con desórdenes microvasculares (diabetes mellitus, hipertensión, enfermedades vasculares del colágeno) incrementan el riesgo de preeclampsia.⁽¹⁷³⁾ De forma interesante, las condiciones obstétricas que terminan en una masa placentaria incrementada también aumentan el riesgo. Además del tejido trofoblástico aumentado presente en la mola hidatidiforme, otras condiciones con placentas grandes (gestaciones múltiples) incrementan el riesgo. Mediciones directas del flujo sanguíneo intervilloso en mujeres preeclámpicas indican que el flujo sanguíneo hacia la placenta está reducido.⁽¹⁴¹⁾ Finalmente, a pesar de que en modelos animales de preeclampsia ha sido difícil y no reproducible, existen múltiples modelos en los cuales la reducción del flujo sanguíneo uterino

placentario produce un síndrome similar a la preeclampsia.⁽¹⁴¹⁾ De esta manera, el primer paso en el desarrollo de la preeclampsia es la reducción del flujo sanguíneo placentario, causado con frecuencia por una implantación anormal. La segunda fase de este modelo es la transducción de la perfusión placentaria reducida hacia la fisiopatología sistémica materna. Este modelo plantea que la perfusión reducida actúa de forma sistemática para alterar la función endotelial y reducir la perfusión orgánica.⁽¹⁴¹⁾ Varios años atrás Assali demostró que el bloqueo gangliónico tenía efectos mínimos en la presión sanguínea en la preeclampsia, generándose el concepto de que los factores humorales eran los responsables de la vasoconstricción incrementada (disfunción endotelial en modelos más recientes) de la preeclampsia.^(174,175,210) La búsqueda de este factor ha llevado a la identificación de numerosas citoquinas y factores de crecimiento que se encuentran aumentados en la circulación de mujeres preeclámplicas. Además, se han caracterizado –al menos parcialmente– distintos factores asociados con la capacidad del suero o plasma de alterar la función endotelial.

Las diferencias demostrables en las mujeres preeclámplicas han planteado un acercamiento más directo para el entendimiento del síndrome basado en las características clínicas del orden y en el fenotipo de las mujeres que lo presentan. Una de las primeras conclusiones alcanzadas con este acercamiento es que la perfusión placentaria reducida no constituye una explicación suficiente de la preeclampsia. La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), señalada por una perfusión reducida y una menor entrega de nutrientes ocurre en muchos embarazos sin las manifestaciones sistémicas de la preeclampsia. La implantación anormal no es tampoco la única asociada con la preeclampsia. Por ejemplo, niños con RCIU y un tercio de los infantes nacidos pretérmino manifiestan rasgos anormales de la implantación, idénticos a los observados en la preeclampsia.⁽¹⁷⁶⁾ De forma interesante, solo un tercio de los niños nacidos de mujeres preeclámplicas crecen con restricción.⁽¹⁴¹⁾ Además, ciertas condiciones asociadas con niños grandes, como la obesidad y la diabetes gestacional incrementan el riesgo de preeclampsia.⁽¹⁴¹⁾ Recientes investigaciones indican que puede haber incluso un exceso de niños grandes

para la edad gestacional nacidos de mujeres preeclámplicas que han dado a luz cerca del término.⁽¹⁷⁷⁾ De esta manera, parece que a pesar de que la perfusión placentaria reducida puede ser necesaria para la preeclampsia, ciertamente no es suficiente. Se ha propuesto que la implantación anormal interactúa con los factores maternos para terminar en el desarrollo del síndrome. Así, factores genéticos y ambientales podrían predisponer para preeclampsia. Estos factores “constitucionales”, probablemente influenciados por el único cambio fisiológico del embarazo interactúan con los factores fetales placentarios inducidos por una perfusión placentaria reducida para generar los cambios fisiopatológicos de la preeclampsia.⁽¹⁴¹⁾ Es aún cuestionable si la perfusión placentaria reducida es necesaria para el desarrollo de preeclampsia. Muchos casos no manifiestan una perfusión reducida suficiente para ser identificada (valoraciones Doppler).

Interacciones placentarias maternas y fetales en la génesis de la Preeclampsia

La hipótesis de que los factores maternos contribuyen en la génesis de la preeclampsia sugiere que no todas las mujeres desarrollan el síndrome por la misma razón. Se han encontrado variaciones genéticas (gen del angiotensinógeno, gen de la metileno tetrahidrofolato reductasa) en diversas poblaciones que demuestran la heterogeneidad de este aspecto patogénico de la preeclampsia.⁽¹⁸³⁾

El reconocimiento de diversos factores de riesgo para la preeclampsia: hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, insulino resistencia, etnia negra e hiperhomocisteinemia respaldan esta diversidad.⁽¹⁷⁹⁾ De forma interesante se ha revelado factores de riesgo idénticos a los de arterosclerosis. Este concepto para los dos desórdenes es resguardado por la relación existente entre preeclampsia y enfermedad cardiovascular en la vejez.⁽¹⁸⁰⁾ Ciertos trabajos indican que la preeclampsia bien definida, que ocurre solamente en el primer embarazo no está asociada con un exceso de morbilidad cardiovascular en la vejez, pero este no es el caso si la preeclampsia ocurre de forma recurrente.⁽¹⁸²⁾ En la preeclampsia recurrente se genera un mayor riesgo de

enfermedad cardiovascular y mortalidad en la vejez y una prevalencia incrementada del perfil lipídico aterogénico.⁽¹⁴¹⁾ Esto ha sido interpretado para indicar que la preeclampsia no causa enfermedad cardiovascular sino que es provocada por los mismos factores que contribuyen a la patología cardiovascular en la vejez. De esta manera las mujeres que han estado embarazadas pero nunca desarrollaron preeclampsia tienen un riesgo menor de enfermedad cardiovascular que la población femenina general.⁽¹⁴¹⁾

En adición a estos factores de riesgo comunes existen similitudes llamativas en la fisiopatología de la preeclampsia y la aterosclerosis y las células endoteliales se encuentran íntimamente relacionadas en la patogénesis de ambos desórdenes. Se ha propuesto al estrés oxidativo como una causa para el daño endotelial en la aterosclerosis 1.⁽¹⁴¹⁾ Se ha postulado que la dislipidemia de la aterosclerosis tiene como su consecuencia más importante la génesis de una variante de LDL (small dense LDL) que se encuentra en riesgo especial para una modificación oxidativa. Estas partículas de LDL poseen un acceso preferencial y residen por largo tiempo en el espacio subendotelial donde son secuestradas por los antioxidantes circulantes. Este secuestro, aumentado por el hecho de que esta variante de LDL es oxidada con más facilidad,⁽¹⁴¹⁾ culmina en la formación acelerada de LDL oxidada (ox-LDL). La LDL oxidada causa disfunción endotelial y activa a las selectinas, las cuales a su vez reclutan monocitos hacia la superficie endotelial. Los monocitos se mueven a través del endotelio para liberar radicales libres y tomar a la ox-LDL formando células espumosas. En la preeclampsia, se presenta una dislipidemia idéntica asociada con la aterosclerosis. Los triglicéridos están incrementados, la HDL está disminuida y existe una prevalencia incrementada de LDL pequeña y densa (small dense LDL).⁽¹⁴¹⁾ Además, al igual que en la aterosclerosis, en la preeclampsia existe evidencia de estrés oxidativo con concentraciones elevadas de sus marcadores en plasma y tejidos, así como números elevados de anticuerpos contra la ox-LDL.⁽¹⁸⁵⁾

Esta similitud con la aterosclerosis es intrigante pero genera las siguientes interrogantes. Los factores de riesgo comunes para aterosclerosis y preeclampsia están presentes antes y después del embarazo. Por qué la

anormalidad de la función endotelial, la cual toma años en desarrollar aterosclerosis, se manifiesta rápidamente durante el embarazo y se resuelve luego de la terminación del mismo?. El embarazo es un tiempo de modificaciones metabólicas y fisiológicas llamativas. Para muchos de los cambios descritos las diferencias entre mujeres no embarazadas o con embarazos normales son más marcadas que las diferencias entre embarazadas normales y preeclámpticas. Por ejemplo, la resistencia a la insulina es un rasgo reconocido del embarazo normal y es ligeramente más prominente en la preeclampsia. Además, los triglicéridos se duplican en el embarazo normal y se incrementan entre 70 y 100% en la preeclampsia. Aún la LDL pequeña y densa es un rasgo característico del embarazo normal.

Parece probable que los cambios del embarazo normal interactúen con las alteraciones producidas por una perfusión placentaria anormal y los factores maternos predisponen para producir disfunción endotelial y el síndrome preeclampsia. Una observación reciente respalda este concepto. Se cuantificaron marcadores inflamatorios en la superficie de leucocitos circulantes de mujeres que tuvieron embarazos normales, preeclámpticas, no embarazadas y sépticas. Estos marcadores estuvieron llamativamente incrementados en el embarazo normal (similar a la sepsis) y algunos de éstos fueron mínimamente más elevados en la preeclampsia.⁽¹⁸⁶⁾ Es posible que la activación inflamatoria del endotelio que ocurre como un componente usual de la respuesta al embarazo, sensibilice al endotelio a las agresiones, lo cual podría usualmente tomar años para causar una lesión. Al desaparecer esta sensibilización con la terminación del embarazo, la agresión persiste, sin embargo, el endotelio, ya no es hipersensible y no responderá.

Factores Maternos y la Perfusión Placentaria Reducida

El estrés oxidativo proporciona una explicación para la función endotelial y por ende para los cambios fisiopatológicos de la preeclampsia. La hipótesis propone que la perfusión placentaria reducida resulta en la generación de especies que reaccionan al oxígeno.^(149,187,188,211) El flujo sanguíneo placentario es conocido por reducirse por la postura, actividad y las contracciones uterinas y por retornar al estado normal al terminarse estos estímulos. Se ha planteado

que los mecanismos adaptativos previenen este proceso a través de la hipoperfusión-reperfusión mediada por el estrés oxidativo.⁽²⁹⁷⁻²⁹⁹⁾ Por otra parte, al establecerse la perfusión placentaria reducida característica de la preeclampsia estos mismos estímulos pueden reducir la entrega de oxígeno de tal manera que generan estrés oxidativo. Como evidencia de este concepto se ha encontrado metabolitos estables provenientes del estrés oxidativo en las placentas de las mujeres con preeclampsia,⁽¹⁴¹⁾ y tal vez es aún más evidente la inducción de la actividad de la xantina oxidasa y formación de nitrotirosinas, que constituye una evidencia directa de estrés oxidativo local en las placentas de estas pacientes.⁽¹⁸⁹⁾

El impacto de esta generación de estrés oxidativo estaría influenciado por la constitución materna que puede también originar, de forma directa, estrés oxidativo. Por ejemplo, se ha demostrado recientemente que el 20% de las mujeres con su primer embarazo complicado con preeclampsia tienen una función alterada de la variante de lipasa de lipoproteína.⁽¹⁸⁷⁾ Las anormalidades del metabolismo lipídico pueden generar estrés oxidativo a través de la formación de ox-LDL con el consecuente daño endotelial. A si mismo, una dieta deficiente en antioxidantes podría eliminar el efecto protector, mientras que la ingesta inadecuada de folatos incrementaría la homocisteína circulante, un contribuyente del estrés oxidativo. Otras anormalidades genéticas o factores metabólicos podrían contribuir con el origen o amplificación del proceso; pero es importante recalcar que dichos factores raramente actúan solos y es la culminación de una variedad de grados de perfusión reducida y factores constitucionales maternos que sumados, producen el síndrome.

Varias hipótesis han avanzado en la explicación de la relación entre la perfusión placentaria reducida y el daño endotelial sistémico materno. En primer lugar, los metabolitos estables de la peroxidación lipídica se encuentran incrementados en la circulación de mujeres con preeclampsia.⁽²¹¹⁾ Estos metabolitos podrían ser producidos en la placenta y dañar el endotelio de una manera distal. En segundo lugar, los leucocitos de pacientes con preeclampsia liberan más especies reactivas a oxígeno.⁽¹⁹¹⁾ Esto podría ser la consecuencia de la activación de estas células por el estrés oxidativo, cuando atraviesan el

espacio intervelloso. Por otra parte, se ha demostrado en la preeclampsia una mayor liberación de fragmentos de sincitiotrofoblasto.⁽¹⁴¹⁾ Estos fragmentos pueden alterar la función endotelial y es posible que su mayor liberación sea secundaria a alteraciones de la membrana por el estrés oxidativo. Finalmente, otras moléculas candidatas incluyen las citoquinas, producidas en respuesta a la hipoxia placentaria.

Se puede mencionar como respaldo a esta hipótesis, la realización de un pequeño ensayo clínico controlado donde se administró profilaxis antioxidante durante el embarazo para prevenir la activación endotelial. En este estudio, las mujeres de alto riesgo tratadas con 1000 mg de vitamina C y 400 mg de vitamina E a partir de las 22 semanas de gestación habían reducido la evidencia de activación endotelial. De forma interesante, esta en pequeña investigación la incidencia de preeclampsia fue menor en el grupo de tratamiento.⁽¹⁹²⁾ Sin embargo, la utilidad y seguridad de esta terapia debe ser evaluada en poblaciones más grandes, pero estos hallazgos respaldan la participación del estrés oxidativo en la génesis de la disfunción endotelial de la preeclampsia.

Capítulo Sexto

PATOLOGÍA

Los cambios patológicos de la preeclampsia no son los mismos de la hipertensión. Los hallazgos en el cerebro, hígado y adrenales consisten en necrosis y hemorragia, y están mejor explicados por una marcada reducción en la perfusión ⁽¹⁷⁰⁾. Los cambios en el riñón son especialmente importantes porque revelan cambios no observados en ninguna otra forma de hipertensión. Existe un engrosamiento entotelial glomerular capilar y mesangial suficiente como para ocluir el lumen capilar; además se encuentran inclusiones en la membrana basal glomerular. Curiosamente, a pesar de la proteinuria incrementada, los podocitos renales están relativamente normales.⁽¹⁴¹⁾

Otros hallazgos de importancia se encuentran en las arterias espirales, miometriales y deciduales. En el embarazo normal, estos vasos son sometidos a un notable remodelamiento. Estas estructuras cambian de arterias musculares pequeñas típicas a tubos flácidos sin lámina muscularis o elástica con diámetro al menos cuatro veces más grande que los vasos de mujeres no embarazadas.⁽¹⁴¹⁾ Estas adaptaciones celulares del embarazo normal que resultan en un incremento preferencial en la perfusión placentaria no ocurren en la preeclampsia. Los vasos en mujeres preeclámpicas pueden sufrir modificaciones mínimas,⁽¹⁷⁰⁾ sin embargo, en la preeclampsia estos cambios no se extienden más allá de la mucosa (decídua). Muchos vasos de sitios placentarios no sufren las adaptaciones del embarazo; además, relativamente pocos trofoblastos se encuentran en los vasos y los que están presentes no expresan el fenotipo endotelial.⁽¹⁴¹⁾ Esta mala adaptación termina en un riego sanguíneo placentario sustancialmente reducido en las mujeres preeclámpicas. Está además bien establecido que el proceso de implantación e invasión trofoblástica de las arterias espirales con el subsecuente remodelamiento se completa hacia las 20 a 22 semanas de gestación.⁽¹⁴¹⁾ De esta manera, a pesar de que la preeclampsia es diagnosticada en momentos tardíos del embarazo, la esencia de la enfermedad está presente en la primera mitad del mismo. Otra de las explicaciones para la implantación anormal está

dada por otro cambio característico en la vasculatura uterina de las mujeres preeclámpicas. Muchos de los vasos están ocluidos por fibrinoide y rodeados por células espumosas, cambios que recuerdan el rechazo a otros tejidos.⁽¹⁴¹⁾

Efectos de la Preeclampsia en los sistemas

La preeclampsia-eclampsia tiene efectos en casi todos los sistemas maternos, pero predomina en los sistemas y órganos vasculares, hepáticos, renales y de la coagulación.⁽⁷⁵⁾

Sistema Cardiovascular: El sistema cardiovascular cumple un papel importante en la preeclampsia. La constricción vascular con espasmos segmentarios que ocurre, particularmente en las arteriolas, provoca una mayor resistencia al flujo sanguíneo y por lo tanto incrementa la tensión arterial.⁽²¹²⁾ El daño endotelial permite el paso del fluido intravascular y las proteínas hacia el espacio intersticial, llevando a una disminución del volumen intravascular. El corazón en una mujer con preeclampsia no superpuesta a una hipertensión esencial funciona normalmente y la contractilidad miocárdica es esencialmente normal.⁽²¹³⁾ A pesar de que se encuentra una depleción en el volumen intravascular al momento del diagnóstico de la preeclampsia, ciertos investigadores han observado que un estado de gasto cardiaco elevado precede al estado de bajo gasto en el momento del diagnóstico.^(214,215) Se ha postulado que un gasto elevado y una fase de baja resistencia observada en el periodo preclínico del desorden se transforma en un bajo gasto y en un estado de alta resistencia al momento del diagnóstico. Estos cambios revierten completamente hacia el estado normal alrededor de seis semanas después del parto.

Hígado: El edema hepático ocurre en la mayoría de las mujeres con preeclampsia. La necrosis hepatocelular con liberación de aminotrasferasas y LDH (lactato deshidrogenasa) hacia el torrente sanguíneo materno se presenta debido a la hemorragia subcapsular y periportal. El daño hepático en la preeclampsia puede variar desde un sangrado subcapsular y hemorragia intrahepática que puede ser reversible,^(216,217) hasta la ruptura de la cápsula de glisson, hemorragia intraabdominal aguda y muerte materna. Los mayores

riesgos para las complicaciones hepáticas significativas aparecen cuando la preeclampsia se asocia con el síndrome de HELLP o anomalías de la coagulación. Aproximadamente el 20% de la mortalidad materna de la preeclampsia-eclampsia se debe a las complicaciones hepáticas.⁽²¹⁸⁾ Los análisis histopatológicos del hígado revelan edema, hematoma subcapsular y periportal, infartos y cambios grasos intracelulares ⁽²¹⁹⁾, este último con frecuencia indistinguible del hígado graso agudo del embarazo.

Riñón: La lesión patológica clásica de los riñones en la preeclampsia es la endoteliosis glomerular. Al observar al microscopio de luz, se aprecia una hipertrofia glomerular moderada, sin proliferación y con una disminución del espacio capilar glomerular debido al engrosamiento del endotelio del glomérulo. La fibrosis glomerular focal, similar a la glomérulo esclerosis focal segmentaria (GFS) es un hallazgo común en las biopsias renales de mujeres preeclámplicas, pero en contraste con la GFS, el curso clínico en la preeclampsia se dirige a la resolución y no hacia la progresión de una enfermedad renal.⁽²²⁰⁾

La perfusión renal en la preeclampsia es menor que en las mujeres con embarazos normales. La excreción de ácido úrico está disminuida debido predominantemente a su mayor reabsorción tubular y menor aclaramiento renal ⁽²²⁰⁾ que resulta en un nivel plasmático más elevado que en el embarazo normal.⁽²²¹⁾ Los niveles de ácido úrico plasmático generalmente se correlacionan con la severidad de la enfermedad,⁽²²²⁾ y niveles altos han sido asociados con desenlaces fetales pobres.⁽²²³⁾ El nivel promedio del ácido úrico en las mujeres con embarazos normales es de 3.8 mg/dl, mientras que en la preeclampsia es de 6.7 mg/dl, con niveles que alcanzan hasta 9 mg/dl en procesos severos.⁽²²⁴⁾ Las alteraciones hemodinámicas en la preeclampsia sumadas al riesgo de hemorragia al momento del parto elevan el riesgo de necrosis tubular aguda en las mujeres preeclámplicas. Si el embarazo se complica con un desprendimiento prematuro de placenta, puede ocurrir una necrosis cortical aguda irreversible.⁽²²⁵⁾

Sistema Nervioso: El hallazgo más común de la preeclampsia en el cerebro es el edema el cual se debe probablemente a una disfunción vascular

autorregulatoria.⁽²²⁶⁻²²⁸⁾ Los hallazgos histopatológicos de mujeres preeclámplicas incluyen hemorragias cerebrales, petequias, necrosis fibrinoides, daño vascular y microinfartos.⁽²²⁹⁾ En una investigación ⁽²³⁰⁾ se observó que el 35% de mujeres eclámplicas fallecidas tenía hemorragias cerebrales. Alteraciones visuales, incluyendo ceguera completa pueden ocurrir debido a desprendimiento de retina o lesiones del lóbulo occipital, siendo la mayoría reversibles.⁽²²⁸⁾

Hematológico: Varias anormalidades del sistema de coagulación pueden presentarse en la preeclampsia e incluyen: cambios en las plaquetas, la cascada de la coagulación y en los sistemas fibrinolíticos. Su fisiopatología común se relaciona posiblemente con el daño vascular o activación endotelial. Entre las alteraciones plaquetarias destacan una mayor activación, disminución en su conteo y acortamiento de su vida media.^(231,232) La trombocitopenia ocurre en aproximadamente el 15% de las mujeres con preeclampsia no asociada con el diagnóstico de síndrome de HELLP y en el 5-8% de las preeclámplicas que desarrollan HELLP.⁽²³³⁾ El tromboxano A₂ (indicador de activación plaquetaria) y el ratio tromboxano A₂/prostaciclina se encuentran elevados en los embarazos preeclámpticos al compararlos con los embarazos normales en los cuales predomina la prostaciclina. Estos niveles altos de tromboxano son en parte responsables del vasoespasmo y vasoconstricción de este desorden. Algunos investigadores han considerado a la preeclampsia un estado crónico de coagulación intravascular diseminada, debido a que los complejos trombina-antitrombina III y los productos de degradación de fibrina están elevados y las plaquetas y la antitrombina III están disminuidas en la preeclampsia.⁽²³⁴⁾

PRUEBAS DE LABORATORIO

Además de la proteinuria las pacientes con preeclampsia leve tienen con frecuencia cambios normales o mínimos en los hallazgos de laboratorio. Los cambios más llamativos se observan en la preeclampsia severa y eclampsia. En general, a excepción de la proteinuria y plaquetas, existen muy pocos

acuerdos generales en las pruebas de laboratorio que permitan establecer categorías diagnósticas.⁽⁴⁾

Proteinuria: La proteinuria –la cual es crítica en el diagnóstico de preeclampsia- es en ocasiones difícil de valorar con precisión. La recolección de orina de 24 horas es el gold estándar para diagnosticar proteinuria; sin embargo, esta prueba posee limitaciones de logística y adherencias.⁽⁴⁾

Las pacientes que son diagnosticadas de HTA durante la labor pueden recibir tratamiento innecesario con sulfato de magnesio si no disponen de las 24 horas que la prueba requiere para ser realizada. Con frecuencia se confía en las tiras reactivas para cuantificar las proteínas en la orina, sin embargo este procedimiento sobrestima o subestima con frecuencia la proteinuria en mujeres embarazadas.^(235,236) Recientemente se ha evaluado la utilidad del ratio proteína/creatinina, que puede ser determinada en sangre. Se encontró que al usar un ratio mayor o igual a 0.19, para una proteinuria ≥ 300 mg, la sensibilidad era del 90% y la especificidad del 70%.⁽²³⁶⁾

Falsos positivos en el uso de tiras reactivas: Las tiras reactivas para la identificación de proteinuria pueden ser empleada en el diagnóstico de preeclampsia. Sin embargo se debe tener precaución al utilizar este método debido a que en la mujer embarazada varios factores pueden generar falsos positivos en la identificación de proteinuria con las tiras reactivas.⁽²³⁷⁾ Estos factores incluyen: mala recolección de la muestra, cistitis, hemoglobinuria, orina muy concentrada o muy alcalina, personal poco entrenado, entre otros.⁽²³⁸⁾

Ácido úrico: El ácido úrico se incrementa con la edad gestacional y ha sido considerada una de las pruebas más sensibles para el diagnóstico de preeclampsia ⁽⁴⁾. Los niveles pueden incrementarse debido a su excreción tubular renal disminuida ^(239,240) (característica de la preeclampsia) y la mayor producción resultante del estrés oxidativo.⁽²⁴¹⁾ El ácido úrico se incrementa en forma desproporcionada en las mujeres preeclámpticas e hipertensas. Los niveles promedio de ácido úrico entre mujeres normotensas e hipertensas grávidas varía entre 3.02 mg/dL y 4.03 mg/dL, respectivamente (entre 24 y 28 semanas de gestación); elevándose a niveles promedio de 4.4 mg/dL y 5.28 mg/dL, respectivamente, entre las 37 y 40 semanas.⁽²⁴²⁾ El ácido úrico se

encuentra elevado en pacientes con cualquier forma de HTA. Cuando se emplea un punto de corte de 5.5 mg/dL, como establecimiento de HTA, los niveles de ácido úrico tienen una sensibilidad de 69% y una especificidad de 51% para el diagnóstico de preeclampsia.⁽²⁴²⁾

Creatinina y nitrógeno ureico en sangre: El nitrógeno ureico en sangre (BUN), la creatinina y los niveles de aclaramiento de creatinina son empleados con frecuencia al valorar preeclampsia. El BUN y creatinina son indirectamente proporcionales a la filtración glomerular y al nivel de aclaramiento de creatinina. El BUN es una prueba diagnóstica limitada debido a que está influenciado por la función hepática y la ingesta de proteínas, mientras que el nivel de aclaramiento de creatinina con frecuencia es normal en pacientes con preeclampsia leve.⁽⁴⁾ Este nivel y la creatinina sérica pueden ser más útiles en el establecimiento de preeclampsia severa. A pesar de que no constituye un diagnóstico, encontrar niveles de creatinina mayores de 1.2 mg/dl en embarazadas con valores previamente normales, es altamente sugestivo de preeclampsia.⁽³⁷⁾

Hematocrito: Los valores de hematocrito puede ser difíciles de interpretar cuando se instaurarse el síndrome HELLP. La hemólisis disminuye el hematocrito mientras que la mayor permeabilidad vascular y el apareamiento del tercer espacio observado en la preeclampsia severa tiene como consecuencia un hematocrito elevado. Por tanto, la posible coexistencia de estos procesos hace difícil interpretar por sí sola a esta prueba. La lactato deshidrogenasa sérica (LDH), puede ser un signo de hemólisis cuando está aumentada; niveles ≥ 600 UI/L se usan con frecuencia para diagnosticar hemólisis en mujeres con preeclampsia.⁽²⁴³⁾ Se puede emplear además el análisis de un frotis de sangre para identificar hemólisis.

Plaquetas: La trombocitopenia (cuenta plaquetaria menor a 150 000 células / mm³) se observa en aproximadamente 6% de las embarazadas a término.⁽²⁴⁴⁾ Casi el 75% de las pacientes presentan trombocitopenia gestacional (sin significancia clínica), mientras que otros desórdenes como la púrpura trombocitopénica idiopática explican un 4%.⁽²⁴⁴⁾ Los desórdenes hipertensivos del embarazo son responsables de un 21% de las trombocitopenias.

Pruebas de función hepática: Las pruebas de función hepática como la AST, ALT y la bilirrubina pueden ser anormales en la preeclampsia, pero no predicen la severidad de la enfermedad.⁽²⁴⁵⁾ La mayoría de mujeres preeclámpticas presentan edema hepático de diversos grados. La hemorragia periportal y subcapsular puede llevar a una necrosis hepatocelular que causa la fuga de aminotransferasas al torrente sanguíneo. La mayoría de los daños hepáticos relacionados con la preeclampsia son reversibles; sin embargo, las pruebas anormales de función hepática deben ser seguidas cuidadosamente debido a que pueden anunciar la ruptura de la cápsula de Glisson, que es una complicación rara pero potencialmente mortal.⁽²⁴⁶⁾ Las anomalías de la función hepática y hemólisis pueden ser vistas en mujeres con síndrome HELLP aún cuando presentan TA y función renal normal.⁽²⁴⁷⁾

Factores de la coagulación: Los signos de consumo procoagulante pueden ser observados hasta en el 20% de embarazadas eclámpticas.⁽⁴⁾ Los productos de degradación del fibrinógeno y los complejos trombina-antitrombina III se encuentran elevados en mujeres con preeclampsia, mientras que la antitrombina III y las plaquetas están disminuidas, lo que sugiere que la preeclampsia es un estado de coagulación intravascular diseminada crónica.⁽²⁴⁸⁾

Capítulo Séptimo

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

COMPLICACIONES MATERNAS

Las complicaciones maternas son aquellas que se relacionan con: 1) los efectos de la preeclampsia en cada órgano y sistema, 2) complicaciones asociadas con la hipertensión y 3) complicaciones asociadas con el parto ⁽⁷⁵⁾. Las complicaciones del parto son mayores en las mujeres con preeclampsia y pueden incluir hemorragia, desprendimiento placentario, CID, edema pulmonar, retraso en la cicatrización de las heridas y hemorragia postoperatoria. Las complicaciones son mayores si la preeclampsia es severa o se presenta eclampsia. Se ha reportado que un 10% de las mujeres con eclampsia presentan desprendimiento prematuro de la placenta, 11% HELLP, 6% CID, 6% déficit neurológico, 7% neumonía por aspiración, 5% edema pulmonar, 4% arritmia cardíaca, 4% insuficiencia renal y 1% de muerte.⁽²⁴⁹⁾

La mortalidad materna es más probable si se presenta una tensión arterial extremadamente alta o eclampsia, CID u otras anomalías de la coagulación.⁽⁷⁵⁾

COMPLICACIONES FETALES

Las complicaciones fetales en la preeclampsia son el resultado del desprendimiento prematuro de la placenta, inadecuada perfusión placentaria o parto pretérmino.⁽⁷⁵⁾ La proporción de complicaciones fetales se correlaciona con el grado de severidad de la enfermedad y es más alta que la observada en mujeres con hipertensión crónica con grados similares de tensión arterial.⁽²⁵⁰⁾ Desde hace varios años atrás se ha demostrado que la mortalidad fetal está asociada tanto con la elevación de la presión diastólica como con el grado de proteinuria e incluso se ha reportado una mortalidad fetal en las mujeres con presiones diastólicas mayores de 105 mmHg y 4+ de proteinuria (tira reactiva) de 11.1%.⁽⁷⁵⁾ Por otra parte se han presentado datos que informan que las mujeres hipertensas y proteinúricas tienen tasas de mortalidad perinatal hasta cuatro veces más elevadas que las mujeres con hipertensión gestacional o hipertensión crónica.⁽²⁵⁰⁾

A pesar de que la observación cercana y el cuidado de las mujeres preeclámplicas han disminuido la mortalidad fetal, la morbilidad es todavía sustancial. Los fetos de mujeres con preeclampsia tienen con frecuencia restricción en el crecimiento y nacen pequeños para la edad gestacional, este último hallazgo es el resultado baja perfusión placentaria debido a la contracción del volumen intravascular y al pobre crecimiento placentario. Varios investigadores han demostrado, mediante el método del óxido nítrico (principio FICK) o el aclaramiento de Na, que el flujo sanguíneo hacia el útero en las mujeres con embarazo normal varía entre 500-700 ml/min y se disminuye de dos a tres veces en la preeclampsia.⁽²⁵¹⁻²⁵³⁾

Los fetos que se encuentran sometidos a baja perfusión o tienen una depleción crónica de nutrientes (en particular oxígeno) en grado leve, pueden compensarlo a través de la redistribución de su flujo sanguíneo hacia órganos vitales como cerebro y las glándulas suprarrenales, permitiendo un adecuado crecimiento cerebral. Si la depleción de nutrientes se presenta en una fase muy temprana del embarazo o es moderada a severa, se puede presentar una restricción del crecimiento fetal o incluso microcefalia difícilmente superable en la etapa postnatal. Esto resulta en la potencial aparición de algún grado de retraso en el desarrollo o mental.⁽⁷⁵⁾

La preeclampsia constituye un factor de riesgo significativo de desprendimiento prematuro de placenta,⁽²⁵⁴⁾ que provoca una depleción aguda de oxígeno y nutrientes hacia el feto, labor y parto prematuro y constituye un riesgo significativo para el desarrollo de alteraciones neurológicas.⁽²⁵⁵⁾

La Preeclampsia y el feto

El efecto de la preeclampsia en el feto se puede extender más allá de la perfusión placentaria reducida y la prematuridad.⁽¹⁴¹⁾ Es así, que existe evidencia de activación endotelial en fetos de mujeres preeclámplicas y al igual que en estas madres la fibronectina está incrementada en la sangre del cordón. De forma interesante se ha observado que al corregir la edad gestacional, la cFN se correlaciona positivamente con el índice ponderal del infante.⁽²⁵⁶⁾ De esta manera, al haber un incremento de la activación endotelial, el adiposito del neonato aumenta. Una interpretación de esta información podría sugerir que la

preeclampsia es “buena para los bebés”. Esto es consistente con varias observaciones de que el riesgo de parálisis cerebral y hemorragia intraventricular es menor en niños de mujeres preeclámplicas, independientemente, de la edad gestacional y peso.^(194,197,257) Parte de esto puede reflejar la asociación del parto pretérmino espontáneo con infección subclínica y la asociación planteada de esta infección con la parálisis cerebral en el feto.⁽²⁵⁸⁾ Adicionalmente, existe evidencia de que el magnesio (usado con frecuencia para el manejo de la preeclampsia) posee un efecto independiente para reducir la parálisis cerebral, a pesar de que este efecto se presenta también en poblaciones en las cuales el magnesio es raramente utilizado.⁽¹⁴¹⁾ Sin embargo, la reducción llamativa del riesgo incrementa la posibilidad del efecto protector de la preeclampsia. Esta relación podría explicar como la preeclampsia, que no tiene un valor de supervivencia materno evidente persiste como una enfermedad hereditaria.⁽¹⁴¹⁾

Una vista de este concepto es que el síndrome puede ser el resultado de una respuesta adaptativa fetal normal a la perfusión placentaria reducida. En este modelo, la implantación anormal podría terminar en el parto pretérmino o restricción del crecimiento intrauterino. De igual forma, la unidad feto placentaria podría iniciar una respuesta exitosa para alterar el metabolismo materno e incrementar la entrega de sustratos para superar el ambiente desfavorable de la perfusión reducida. En la mayoría de los casos este proceso superaría fácilmente el déficit e incrementaría el crecimiento fetal. Con menos frecuencia la respuesta materna a esta carga metabólica adicional podría resultar en preeclampsia. En la mayoría de los casos el crecimiento fetal se mantendría y posiblemente se aceleraría.⁽¹¹⁷⁾ Sin embargo, en un escenario en el que la preeclampsia sea lo suficientemente severa, la perfusión orgánica reducida característica del desorden podría alterar las adaptaciones metabólicas y terminar en un retardo del crecimiento intrauterino, como ocurre en un tercio de los casos de preeclampsia.⁽¹⁴¹⁾ Datos recientes provenientes del análisis de leptina en la madre y en cordón umbilical son consistentes con esta hipótesis. La placenta humana contiene mRNA de leptina en concentraciones similares a las encontradas en el tejido adiposo.⁽¹⁴¹⁾ La leptina se incrementa en

la sangre materna durante el embarazo y retorna rápidamente a los valores normales en el periodo postparto.^(199,-201) La leptina materna se correlaciona con la masa grasa materna y la leptina neonatal con la masa grasa del infante y bajo circunstancias normales la leptina materna y del niño no se correlacionan. En la preeclampsia el mRNA de la leptina placentaria está incrementado encontrándose al mismo nivel que la leptina materna circulante y este hecho antedice una enfermedad clínicamente evidente.^(200,203-207,259) Interesantemente, en contraste al embarazo normal la leptina en las madreas preeclámpticas y sus infantes está fuertemente correlacionada.⁽¹⁴¹⁾ Una explicación para este propósito es que la leptina placentaria liberada hacia el compartimento materno altera su metabolismo de tal manera que incrementa la lipólisis y la producción de glucosa con el fin de proporcionar suficiente sustrato para estimulación del incremento o acumulación de la grasa fetal. Esta visión de la preeclampsia posee implicaciones obvias para las estrategias terapéuticas en el tratamiento del síndrome materno.

PRONÓSTICO DE LA PREECLAMPSIA

Se han empleado múltiples marcadores bioquímicos para pronosticar qué mujeres tienen mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia.^(259,260) Estos marcadores eran generalmente seleccionados en base a anormalidades fisiopatológicas específicas que se han asociado con la preeclampsia (ej., anormalidades placentarias, activación endotelial y de la coagulación e inflamación sistémica).^(259,262) Se ha reportado que estos biomarcadores pueden estar aumentados o disminuidos en una etapa temprana del embarazo, antes del establecimiento de la preeclampsia.⁽⁹⁾ Sin embargo, los datos que respaldan esta información han sido inconsistentes y muchos de ellos no son lo suficientemente específicos como para emplearlos rutinariamente en la práctica clínica.^(259,260)

La ecografía Doppler constituye un método útil para evaluar la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria uterina en el segundo trimestre. Una onda con velocidad anormal está caracterizada por un índice de alta resistencia o una muesca diastólica temprana (unilateral o bilateral).⁽⁹⁾ Los embarazos complicados con hallazgos anormales en la ecografía Doppler de la arteria

uterina durante el segundo trimestre, se asocian con un riesgo de presentar preeclampsia de seis veces.⁽⁹⁾ Sin embargo, la sensibilidad de este procedimiento para pronosticar el desorden varía entre el 20%-60%, con un valor predictivo positivo de 6%-40%.^(263,264)

La información actual no respalda a esta prueba como un sondeo (screening) para la preeclampsia,⁽²⁵⁹⁾ sin embargo, el Doppler de la arteria uterina podría ser útil en embarazadas con alto riesgo.⁽²⁶⁵⁾

Capítulo Octavo

PREVENCIÓN Y MANEJO

Durante la década pasada, un sinnúmero de ensayos aleatorizados reportaron el uso de varios métodos que intentaban reducir la frecuencia y/o severidad de la preeclampsia y se han realizado varias revisiones sistemáticas en relación a este tema. Entre los principales puntos analizados se encuentran: valoración de la restricción de la proteína o sal; suplementación con zinc, magnesio, aceite de pescado, suplementación con vitamina C y E; uso de diuréticos y otras drogas antihipertensivas; uso de heparina para prevenir la preeclampsia en mujeres con varios factores de riesgo.^(266,270) A pesar de que estos ensayos tenían tamaños muestrales limitados, los resultados fueron de mínimos a ausentes.⁽⁹⁾ Hallazgos provenientes de estudios observacionales sugieren que la heparina reduce la recurrencia de preeclampsia en mujeres con trombofilias.⁽²⁶⁹⁾

Suplementación con Calcio: En una revisión sistemática se encontró asociación entre la suplementación con calcio y la reducción de la HTA y preeclampsia, particularmente en aquellas mujeres con alto riesgo de la enfermedad y con una ingesta dietética de calcio baja (para aquellas con una adecuada ingesta de calcio no hubo diferencias significativas).⁽²⁷⁴⁾ No se encontraron efectos adversos significativos en estos estudios.⁽²⁷³⁾ Sin embargo, no se observó reducción de la frecuencia de la enfermedad y ningún efecto general en pacientes con mortinatos o muertes neonatales.

La ausencia de evidencia convincente surgida a partir de los resultados del estudio más largo ⁽⁹⁾, que no consiguió reducción en la frecuencia de la preeclampsia ni en su severidad ha desalentado el uso de calcio en los países desarrollados. El beneficio de la suplementación con calcio en las mujeres con ingesta baja del mineral permanece todavía incierto.⁽⁹⁾

Aspirina y otras drogas antiplaquetarios: La mayoría de los ensayos aleatorizados que investigan la prevención de la preeclampsia han empleado aspirina en dosis bajas (500-1500 mg/L).⁽²⁷⁴⁾ La razón para recomendar aspirina a dosis bajas es que el vasoespasmo y las anormalidades de la coagulación en este desorden están provocados en gran parte por el imbalance

existente entre tromboxano A2/prostaciclina. El tratamiento con dosis bajas de aspirina durante el embarazo inhibe la síntesis plaquetaria de tromboxano A2 con un pequeño efecto en la producción vascular de prostaciclina. De esta manera, se altera el balance a favor de la prostaciclina y se previene el desarrollo de preeclampsia.⁽⁹⁾

Una importante revisión sistemática de la efectividad y seguridad de las drogas antiplaquetarias (principalmente aspirina) para la prevención de la preeclampsia incluyó 51 ensayos (n = 36 500). El riesgo de presentar preeclampsia en pacientes que usaron terapia antiplaquetaria se redujo 19%.⁽³⁰⁴⁾ Hubo una pequeña reducción del riesgo antes de completar las 37 semanas. En general, hubo una reducción del 16% en las muertes de los bebés (grupo de tratamiento) y se redujo un 8% la incidencia de niños pequeños para la edad gestacional. El tratamiento y los grupos control no difirieron significativamente en las demás medidas de resultado. En estas revisiones se concluyó que las drogas antiplaquetaria, especialmente la aspirina a bajas dosis, tienen efectos moderados cuando se usan para prevenir la preeclampsia y tienen un buen perfil de seguridad.⁽⁹⁾ Sin embargo, se requiere mayor información para valorar que mujeres se beneficiarán con mayor probabilidad, en qué edad gestacional es mejor empezar y a qué dosis. En conclusión, la aspirina debe ser empleada en preeclampsia de acuerdo a la valoración individual del riesgo.⁽⁹⁾

Tabla 4: Métodos para prevenir la preeclampsia.⁽⁹⁾

	Resultado en embarazo	Recomendación
Dieta y ejercicio (I)	No reducción en preclampsia	Insuficiente evidencia para ser recomendado *
Restricción proteica o de sal (II)		
Suplementación de magnesio o zinc	No reducción en preclampsia	No recomendado *
Suplementación con aceite de pescado y otras fuentes de ácidos grasos (I)	Sin efecto en poblaciones con riesgo alto o bajo	Insuficiente evidencia para ser recomendado
Suplementación con calcio (I)	Reduce preeclampsia en mujeres en alto riesgo y en quienes tienen ingesta baja de calcio No efectos perinatales	Recomendado en mujeres con alto riesgo de HTA gestacional y en comunidades con baja ingesta de calcio
Aspirina en dosis bajas (I)	19% reducción en preeclampsia, 16% reducción en muertes fetales o neonatales	Considerar en poblaciones en alto riesgo
Heparina de bajo peso molecular (III-3)	Reducción preeclampsia en mujeres con enfermedad renal y en mujeres con trombofilia	Falta de ensayos aleatorizados, no recomendado

Vitaminas antioxidantes (C, E) (II)	Redujo preeclampsia en un ensayo	Evidencia insuficiente para ser recomendado
Medicación antihipertensiva en mujeres con HTA crónica (I)	Riesgo en mujeres que desarrollan HTA severa reducido a la mitad, pero no en preeclampsia 119	No hay evidencia para ser recomendado en prevención

Niveles de evidencia (I-IV) de acuerdo al US Preventive Task Force. **Fuente:** Sibai B., 2005

* Evidencia insuficiente = ensayos pequeños o resultados inconclusos.

MANEJO DE LA PREECLAMPSIA

Los objetivos de la terapia en la preeclampsia se basan en una filosofía de manejo que surge del conocimiento de la patología, fisiopatología y el pronóstico del desorden para la madre y el niño. Los siguientes tres principios son la base de los esquemas de manejo.⁽³⁷⁾

- 1) El parto es siempre una terapia apropiada para la madre pero puede no ser para el feto. En lo que respecta a la salud de la madre el objetivo de la terapia es prevenir la eclampsia y otras complicaciones severas de la preeclampsia. Estos desórdenes son completamente reversibles y usualmente empiezan a disminuir con el parto. De esta manera, si solo el bienestar materno fuera considerado, el parto sería apropiado en todas las mujeres con preeclampsia, sin importar la severidad de la preeclampsia o la duración de la gestación. Por otra parte, la inducción del parto no está indicada para un feto pretérmino sin evidencia de compromiso fetal y si la madre tiene enfermedad leve. Existen dos corolarios importantes para esta afirmación. Primero, cualquier terapia para la preeclampsia que no sea el parto debe tener como objetivo final la reducción de la morbilidad y mortalidad perinatal. Segundo, la piedra angular del manejo obstétrico de la preeclampsia está basada en la probabilidad de supervivencia del feto sin complicaciones neonatales significativas intraútero o después del nacimiento.
- 2) Los cambios fisiopatológicos de la preeclampsia severa indican que la pobre perfusión es el mayor factor que lleva a la alteración fisiológica materna y a la mayor morbilidad y mortalidad. Las aproximaciones para tratar a la preeclampsia mediante natriuresis o a través de la disminución de la tensión arterial pueden exacerbar los cambios fisiopatológicos importantes.

- 3) Los cambios patogénicos de la preeclampsia están presentes mucho antes de que los criterios clínicos diagnósticos se manifiesten. Varias investigaciones indican que los cambios en la reactividad vascular, volumen plasmático y función tubular renal anteceden (incluso con semanas) a los incrementos en la tensión arterial, excreción proteica y retención de sodio. Estos hallazgos sugieren que los cambios irreversibles que afectan el bienestar fetal pueden estar presentes antes del diagnóstico clínico. Si existe un buen razonamiento para el manejo distinto al parto, esto es el alivio de las condiciones maternas para permitir la maduración fetal y cervical.

MANEJO NO FARMACOLÓGICO

Evaluación fetal: La prueba sin estrés (NST), la valoración ultrasonográfica de la actividad fetal, del volumen de líquido amniótico y el conteo de los movimientos fetales constituyen las técnicas de vigilancia fetal más comunes. Si la determinación de la madurez pulmonar influenciaría en el manejo, se debería realizar una amniocentesis para determinar el grado de madurez antes de la interrupción del embarazo. Para todas las mujeres con preeclampsia la valoración de los movimientos fetales es una herramienta útil y la utilización de pruebas más formales está indicada si los movimientos no son normales.⁽³⁷⁾ Estas pruebas (NST, perfil biofísico) deberían ser realizadas periódicamente aún con actividad fetal normal. La frecuencia de las pruebas formales está indicada de acuerdo a la condición clínica. A pesar de que la valoración semanal o bisemanal es usualmente suficiente, la evaluación diaria es apropiada para mujeres con preeclampsia severa que están siendo manejadas de forma expectante.⁽³⁷⁾ Si existe un posible compromiso fetal, la decisión de interrumpir el embarazo requiere ser juzgada e influenciada por la edad fetal.

Evaluación materna: El monitoreo anteparto tiene dos objetivos: el primero es reconocer la preeclampsia tempranamente y el segundo es observar la progresión de la condición, ambos destinados a prevenir las complicaciones

maternas a través del parto y determinar si el bienestar fetal puede ser monitorizado con las observaciones intermitentes usuales.⁽³⁷⁾

Actualmente el manejo clínico de la preeclampsia está dirigido de acuerdo a los signos y síntomas clínicos de la enfermedad. A pesar de que el rápido incremento de peso y el edema facial pueden indicar la retención de líquidos y sodio de la preeclampsia, no existen características universales o únicas de las preeclampsia. Estos signos son potentes indicadores para un monitoreo cercano de la tensión arterial y la proteína urinaria. El reconocimiento temprano de una preeclampsia inminente se basa sobretodo en los incrementos de la tensión arterial durante la última parte del segundo trimestre y el inicio del tercero.⁽³⁷⁾ Una vez que la tensión arterial empieza a aumentar (lo cual puede ser el primer signo del desarrollo de preeclampsia), se remienda una evaluación repetida cada 1 a 3 días. En algunas pacientes la tensión arterial y la excreción urinaria de proteínas puede ser controlada en el hogar. En cualquier caso la mujer debe ser evaluada por los síntomas sugestivos de preeclampsia (cefalea, visión borrosa, dolor en el epigastrio o cuadrante superior derecho) y debe ser sometida a pruebas de laboratorio (contaje plaquetario, función renal y enzimas hepáticas). Se recomienda la cuantificación de la proteinuria cada 12 a 24 horas.⁽³⁷⁾ Estas mediciones determinan la rapidez con que progresa la condición y permite asegurar que no siga un curso fulminante. La frecuencia de las observaciones subsecuentes está determinada por la progresión clínica. Si la condición se torna estable, puede ser apropiada la observación semanal. Al aparecimiento inicial de proteinuria es un signo especialmente importante de progresión y dicta observaciones frecuentes.

La hospitalización es recomendada inicialmente ante el establecimiento de la preeclampsia. Luego de que la condición materna y fetal es valorada exhaustivamente, el manejo subsecuente puede continuar en el hospital –en una unidad de cuidado diario- o en casa –de acuerdo a la valoración inicial-. Una hospitalización prolongada (por el resto del embarazo) permite una rápida intervención en caso de progresión fulminante hacia crisis hipertensiva, eclampsia o desprendimiento de placenta.⁽³⁷⁾ Estas complicaciones son raras

entre mujeres que siguen el tratamiento, son preeclámpticas leves, tienen proteinuria mínima, son asintomáticas y poseen contajes plaquetarios y niveles de enzimas hepáticas normales. Recientemente se ha evaluado el manejo en casa o en una unidad de cuidado diario (“hospital del día”) de un hospital como una opción para el monitoreo de una mujer con HTA gestacional o preeclampsia que se encuentra lejos del término. Ciertos estudios observacionales,⁽²⁷⁵⁻²⁷⁹⁾ y aleatorizados,⁽²⁸⁰⁻²⁸²⁾ sugieren un lugar para el manejo ambulatorio de mujeres seleccionadas. Si el cuidado diario o en casa es seleccionado, este debe incluir una evaluación materna y fetal frecuente y el acceso rápido a unidades de salud.⁽³⁷⁾ Si se presenta un empeoramiento de la preeclampsia (determinado por hallazgos de laboratorio, síntomas y signos clínicos) está indicada la hospitalización.

La hospitalización por el resto del embarazo está indicada en caso de del establecimiento pretérmino de hipertensión gestacional severa o preeclampsia. La decisión de prolongar el embarazo se determina día tras día. Estas mujeres deben recibir vigilancia fetal y materna intensa, usualmente en un centro de atención terciaria.⁽³⁷⁾ Los análisis de laboratorio se deben llevar a cabo a intervalos frecuentes e incluyen: determinaciones seriadas del contaje plaquetario, niveles séricos de enzimas hepáticas, función renal y excreción proteica urinaria. De igual manera, se requerirá de una valoración constante en caso de presentarse un empeoramiento de la HTA, evidencia de alteración del sistema nervioso central (cefalea severa, desorientación o síntomas visuales) o hepático (dolor epigástrico).⁽³⁷⁾

Manejo anteparto de la preclampsia: Existe poca evidencia que sugiera que alguna terapia altera los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de la preeclampsia. Los esfuerzos terapéuticos pueden ser paliativos, hacen más lenta la progresión de la enfermedad y permiten la continuación del embarazo, pero no han demostrado revertir el desorden de base.⁽³⁷⁾ La restricción de la actividad física es una recomendación usual y razonable para las mujeres con preeclampsia, a pesar de que su eficacia no está claramente establecida. La restricción de sodio y la terapia con diuréticos parece no tener un papel en el

manejo. Finalmente, varios estudios aleatorizados sugieren que la terapia antihipertensiva en mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia no mejora los desenlaces perinatales.⁽³⁷⁾

Indicaciones para el parto: El parto es el único tratamiento definitivo para la preeclampsia. En todas las mujeres con este diagnóstico el parto se debe considerar para las 40 semanas de gestación. Puede estar indicado para mujeres con enfermedad leve y un cérvix favorable para la inducción a las 38 semanas y debe ser considerado en mujeres con preeclampsia severa con más de 32 a 34 semanas de gestación, donde el feto puede beneficiarse de la terapia con corticoides.⁽³⁷⁾

El manejo anteparto prolongado para mujeres con preeclampsia severa es posible en un grupo selecto de embarazadas con edad gestacional entre 23 y 32 semanas. En algunos casos la preeclampsia mejora luego de la hospitalización y el tratamiento con sulfato de magnesio y agentes antihipertensivos administrados de forma rápida.⁽³⁷⁾ Tal manejo puede prolongar el embarazo y disminuir la morbilidad y mortalidad perinatal y se debe llevar a cabo sólo en centros equipados para proveer valoración fetal y materna cercana. El parto en las embarazadas pretérmino está indicado en caso de empeoramiento de los signos maternos, evidencia en el laboratorio de disfunción de órgano blanco o deterioro de la condición fetal.⁽³⁷⁾

Vía del parto: El parto vaginal es preferible para las mujeres preeclámpticas, debido a que evita el estrés de la cirugía y múltiples factores o alteraciones fisiológicas posibles. La inducción de la labor debe ser llevada a cabo de forma agresiva una vez que la decisión de interrumpir el embarazo ha sido tomada. En gestaciones distantes del término en las cuales está indicado el parto y la condición fetal y materna están lo suficientemente estables para prolongarlo 48 horas, los corticoides pueden ser administrados con seguridad para acelerar la maduración pulmonar.⁽³⁷⁾

La aproximación agresiva para la inducción incluye un objetivo final claro para el parto, usualmente dentro de las 24 horas de la decisión de inducir la labor.

La mayoría de los expertos recomiendan un ensayo de inducción sin importar las condiciones del cérvix. Si no se logra el parto vaginal en un tiempo razonable, se debe considerar la cesárea.

MANEJO FARMACOLÓGICO

Terapia anticonvulsivante: La terapia anticonvulsivante está usualmente indicada para prevenir las convulsiones recurrentes en mujeres con eclampsia o prevenir las convulsiones iniciales en mujeres con preeclampsia. Existe un acuerdo universal de que las mujeres con eclampsia deben recibir tratamiento anticonvulsivante.⁽³⁷⁾ En varios ensayos clínicos controlados el sulfato de magnesio parenteral redujo la frecuencia de eclampsia con más efectividad que la fenitoína, en un grupo de mujeres con hipertensión gestacional y preeclampsia.⁽³⁷⁾ El sulfato de magnesio parenteral es administrado durante la labor, el parto y el posparto (por tiempo variable). No existe un acuerdo en cuanto a la administración de sulfato de magnesio en las mujeres con preeclampsia.⁽³⁷⁾ En dos grandes estudios aleatorizados, el sulfato de magnesio parenteral redujo la frecuencia de eclampsia en embarazadas con hipertensión gestacional y preeclampsia severa.⁽³⁷⁾ A pesar de que el sulfato de magnesio debe ser administrado (periparto) a mujeres con preeclampsia severa, el beneficio para las embarazadas con preeclampsia leve o hipertensión gestacional permanece incierto.

Tratamiento de la hipertensión aguda: La terapia antihipertensiva está indicada cuando la TA se encuentra peligrosamente elevada o se incrementa de forma súbita en las mujeres con preeclampsia, especialmente en el período intraparto. Los agentes antihipertensivos pueden ser suspendidos en el momento en el que la TA materna se encuentre medianamente elevada. Algunos expertos sugieren el tratamiento cuando la TA diastólica persiste \geq 105 mm Hg; otros aconsejan mantener el tratamiento mientras la TA diastólica esté por encima de 100 mm Hg.⁽³⁷⁾ Cuando se considere el tratamiento, se debe pensar en las características de la droga ideal, la cual reduzca rápidamente las presiones hacia un nivel seguro, no disminuya el gasto

cardiaco, revierta la constricción vascular útero-placentaria y no produzca efectos adversos maternos o fetales.

La droga más comúnmente utilizada es la hidralazina, ya sea por vía IV o IM, la cual, si se administra cuidadosamente, es exitosa en la mayoría de los casos y ha mostrado efectividad en la HTA de la preeclampsia.⁽³⁷⁾ A pesar de que en ocasiones la droga es administrada como infusión IV, la farmacocinética (efecto máximo a los 20 minutos; duración de la acción de 6 a 8 horas) indica que las inyecciones intermitentes en forma de bolo son más sensibles. El bolo se administra IV: 5 mg, durante 1 a 2 minutos y luego de 20 minutos pueden ser administradas dosis subsecuentes de acuerdo a la respuesta inicial. Una vez que el efecto deseado ha sido conseguido, la administración puede repetirse de acuerdo a las necesidades (con frecuencia en varias horas).⁽²⁸³⁾ El labetalol parenteral ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de hipertensión severa aguda durante el embarazo.⁽³⁷⁾ La droga puede ser administrada en formas de bolos IV de 20 a 40 mg o como una infusión IV continua de 1 mg/kg, de acuerdo a las necesidades. El labetalol es usualmente empleado como droga de segunda línea y su uso no está indicado en mujeres con asma o insuficiencia cardiaca congestiva.

El uso de nifedipina oral ha sido descrito en un limitado número de mujeres con HTA severa aguda durante el embarazo.⁽²⁸⁴⁾ La nifedipina actúa rápidamente, causando una reducción significativa de la TA luego de 10 a 20 minutos de su administración. A pesar de que posee efectos hemodinámicos favorables, se debe tener presente que este fármaco con rápida acción nunca ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de HTA o emergencias hipertensivas. “El Séptimo Reporte del Comité Nacional para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA”,⁽³⁰⁵⁾ recomienda que la nifedipina no debe ser utilizada para este propósito, debido que ha sido asociada con eventos cardiovasculares de muy difícil manejo o inmanejables, fatales y no fatales, especialmente en pacientes ancianos.⁽²⁸⁵⁾

Se debe tener precaución si se emplea nifedipina o cualquier otro calcio antagonista junto con sulfato de magnesio. En casos raros puede estar indicado el nitroprusiato de sodio para el tratamiento de una emergencia

hipertensiva aguda, si ha habido fracaso con la hidralazina, nifedipina y labetalol.

Asesoramiento posparto y seguimiento: Las mujeres que desarrollaron hipertensión durante su embarazo deben ser cuidadosamente reevaluadas durante el posparto inmediato -y los meses siguientes- y deben ser asesoradas con respecto a sus futuros embarazos y los riesgos cardiovasculares (a largo plazo). Cualquier anormalidad de laboratorio o hallazgo físico que no haya retornado a la normalidad en el posparto debe ser reevaluado durante el seguimiento. Se espera que la hipertensión y otros signos y síntomas de disfunción orgánica asociados con la preeclampsia remitan antes de las 6 semanas posparto; si las anormalidades persisten, la paciente debe ser evaluada 6 semanas después, cuando cualquier condición patológica persistente será probablemente crónica.⁽³⁷⁾

Asesoramiento para futuros embarazos: Las mujeres que han tenido preeclampsia son más susceptibles de presentar cualquier complicación hipertensiva en embarazos subsecuentes. El riesgo es mayor para mujeres nulíparas con historia de preeclampsia, con una magnitud de recurrencia mayor mientras más temprano se haya instaurado la enfermedad. Por ejemplo, cuando la preeclampsia se presenta clínicamente antes de las 30 semanas de gestación, la tasa de recurrencia puede ser tan alta como del 40%.⁽³⁷⁾ La reaparición de la preeclampsia puede ser específica de la población. Así, en mujeres blancas con enfermedad bien definida luego de las 36 semanas, la recurrencia es apenas del 10%, mientras que en las mujeres negras la recurrencia puede ser sustancialmente mayor. La tasa de recurrencia en con un episodio de síndrome HELLP es casi del 5%.⁽³⁷⁾

La recurrencia es mayor entre mujeres multíparas con preeclampsia que en primíparas con la enfermedad. El riesgo es también mayor entre multíparas que conciben con un nuevo padre, aún cuando el primer embarazo fue normal. La incidencia es intermedia entre las mujeres primíparas y multíparas monógamas que no han tenido embarazos preeclámpticos.⁽³⁷⁾

Es de interés la información que sostiene que las mujeres con un establecimiento temprano de preeclampsia severa son portadoras de anomalías metabólicas o factores de riesgo asociados con trombosis. Estas patologías incluyen la resistencia a la proteína C reactiva (factor V de Leiden), anticuerpos antifosfolípido, hiperhomocisteinemia y deficiencia de proteína S.⁽³⁷⁾ Por tanto, las pacientes con historial de establecimiento temprano de preeclampsia severa deben ser evaluadas en busca de evidencia de enfermedades tromboembólicas previamente existentes.

PRONÓSTICO CARDIOVASCULAR A LARGO PLAZO

Preeclampsia-eclampsia: El pronóstico a largo plazo de mujeres con preeclampsia se resume de la siguiente manera: mientras más seguro es el diagnóstico de preeclampsia sola (ej., nuliparidad, especialmente si está complicada con eclampsia o confirmada con biopsia renal) menor será la prevalencia de desórdenes cardiovasculares a largo plazo. Sin embargo, la prevalencia de HTA a largo plazo está incrementada en mujeres nulíparas con preeclampsia o eclampsia manifestada en embarazos subsecuentes, multíparas en quienes se desarrolla la enfermedad y mujeres con cualquier paridad que hayan tenido un establecimiento temprano de preeclampsia severa. La literatura sugiere que la preeclampsia-eclampsia por sí solas no son causa de HTA esencial. De hecho, es la HTA en embarazos subsecuentes, la presencia de preeclampsia en una mujer multípara o el establecimiento temprano de la enfermedad en cualquier embarazo lo que indica que la patología ha ocurrido en una paciente con mayor probabilidad de desarrollar HTA esencial posteriormente en su vida.⁽³⁷⁾

En resumen, es razonable aconsejar a las pacientes lo siguiente: si la preeclampsia ocurre tardíamente en el primer embarazo, no existe evidencia para riesgo cardiovascular a largo plazo, pero los embarazos subsecuentes ayudarán a definir el riesgo de manera más exacta. Mujeres con un establecimiento temprano de la enfermedad, multíparas con preeclampsia o sólo HTA y aquellas que presentan hipertensión gestacional en cualquier embarazo tienen un mayor riesgo cardiovascular.

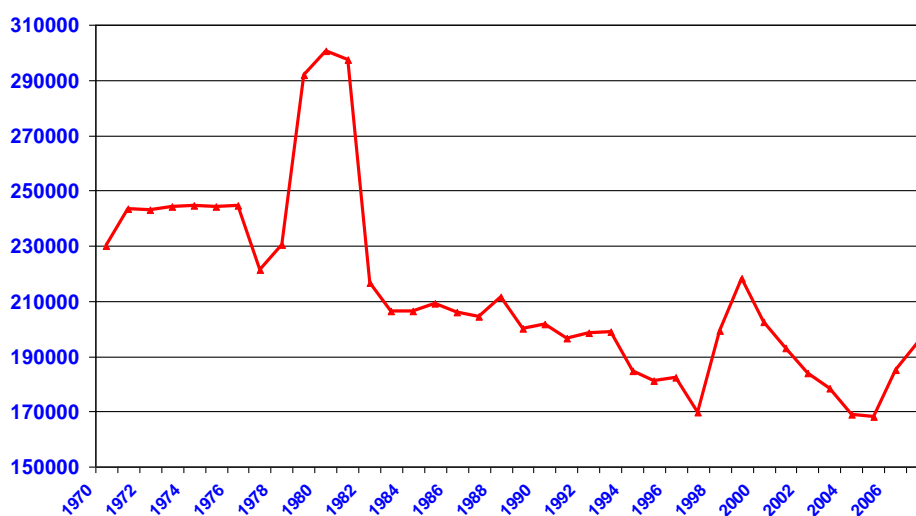
Capítulo Noveno

LA REALIDAD ECUATORIANA

El Ecuador constituye justamente uno de los países con alta prevalencia de pobreza y desocupación, además que las condiciones de vida en los últimos años han sufrido un retroceso importante. Por ello, constituye el terreno fértil para la presencia de estas patologías relacionadas con el subdesarrollo y naturalmente sus consecuencias se observan en los indicadores de salud.

Como se espera, el desarrollo de la Hipertensión gestacional estará íntimamente relacionado con el número de nacimientos, más que con el número de embarazos. Este análisis se fundamenta por cuanto el desarrollo de la Hipertensión gestacional sucede a partir de la mitad del embarazo para adelante, aunque es más prevalente en el tercer trimestre de la gestación. Por ello, queremos presentar el Gráfico 1, en el cuál se observa como ha evolucionado el número de nacimientos en nuestro país.

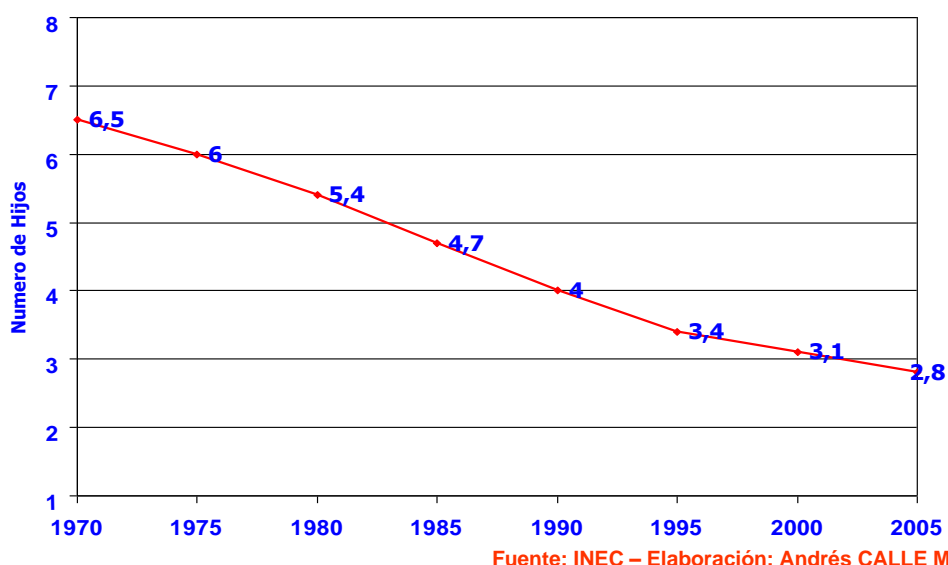
**Gráfico 1: Evolución del número de nacimientos.
Ecuador: 1970 - 2007**



Fuente: INEC – Elaboración: Andrés CALLE M.

La evolución de los nacimientos en el país, en los últimos 37 años demuestra claramente la tendencia disminuir en número, pese a que como sabemos la población ecuatoriana se ha duplicado en este período. Justamente al final de la década del 70 e inicios de la década del ochenta del siglo pasado, se presenta el mayor número de nacimientos, los mismos que estaban bordeando los 300.000 nacimientos anuales, para luego ir descendiendo y mantenerse por debajo de los 200.000 nacimientos por año. Estos datos se corroboran con el gráfico 2, que presenta la tendencia de la fecundidad en el Ecuador.

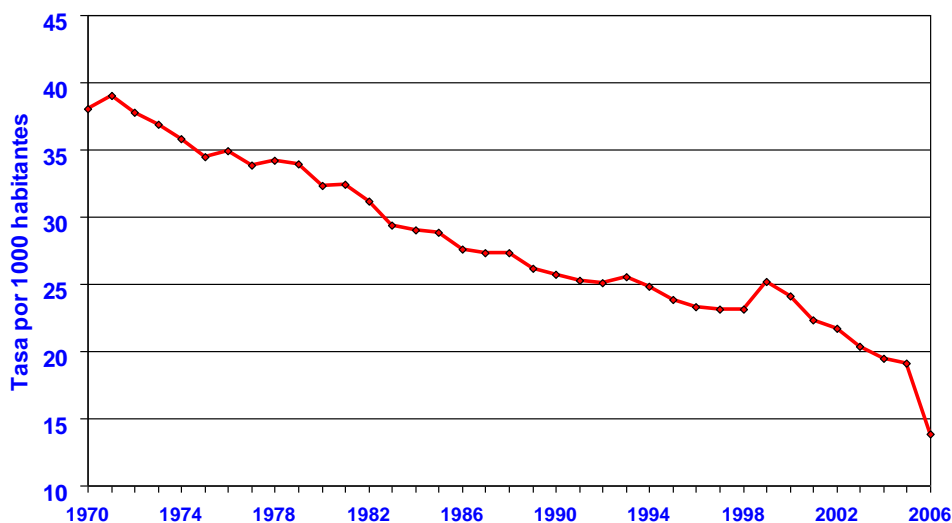
Gráfico 2: Evolución de la Fecundidad. Ecuador: 1970 - 2005



La evolución de la fecundidad es notablemente en descenso, situación que permite clarificar en número la tendencia de la familia ecuatoriana a tener un menor número de hijos por familia. Quizá para ello, influye en forma directa el cambio de estilo de vida que ha tenido la mujer ecuatoriana. En la década del 70, la mujer básicamente estaba dedicada a las tareas del hogar e incluso se manifestaba que los hijos que una familia procreaba, era para que ayudarían en el trabajo del jefe de familia. Actualmente estos factores ya no están presentes en la mayoría de los hogares y las familias numerosas han sido reemplazadas

por familias con pocos hijos, pues la mujer trabaja, estudia y quiere desarrollarse profesionalmente. Los datos de la fecundidad, se confirman en el Gráfico 3 que presentamos a continuación.

**Gráfico 3: Evolución de la Natalidad.
Ecuador: 1970 - 2006**



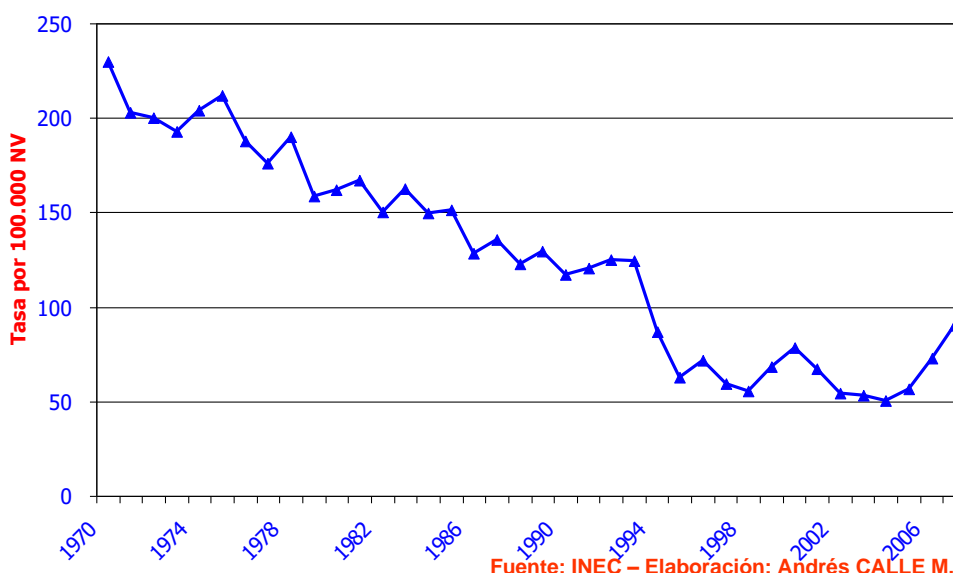
Fuente: INEC – Elaboración: Andrés CALLE M.

La evolución de la natalidad casi siempre va paralelo a la fecundidad. Calculada por 1000 habitantes, el número de nacimientos permite observar fácilmente que la tendencia en la disminución del número de embarazos que llegan al final con producto vivo, ha disminuido ostensiblemente. En ello en forma indudable intervienen los factores antes mencionados con respecto a las características laborales y de estudio de las mujeres ecuatorianas. Esta disminución se mantiene, pese a que las estadísticas del país demuestran que son cada vez mayor el número de adolescentes que se encuentran embarazadas. Para el año 2007, el embarazo estuvo presente en casi la cuarta parte de los nacimientos del país.

Así hemos observado que el número de nacimientos y los indicadores de fecundidad y natalidad han disminuido notablemente. Pero junto a esta disminución ha existido una notable e importante disminución del número de

muertes maternas, las mismas que expresadas en la Tasa de Mortalidad Materna, la presentamos en el Gráfico 4:

Gráfico 4: Evolución de la Tasa de Mortalidad Materna. Ecuador 1970 – 2007



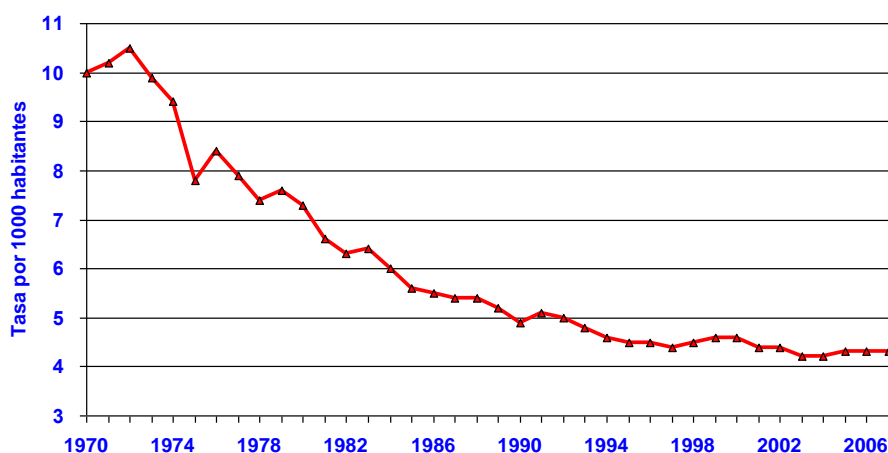
Las preocupantes tasas de mortalidad materna de la década del 70 han disminuido notablemente, aunque si se observa detenidamente, desde hace 10 años nuestras tasas se mantienen casi estacionadas. Es indudable que si existen menor número de nacimientos, la capacidad hospitalaria existente puede ser mejor administrada, pues la sobre ocupación de hospitales y en especial de maternidades, era la norma en las décadas del 70 y del 80. Se podrá afirmar que se han incrementado el número de camas, pero esa realidad casi no existe, pues si bien podrían haberse inaugurado nuevos hospitales, el crecimiento de la población ha sido más rápido que el incremento en el número de camas.

El menor número de nacimientos, debe estar interviniendo en la disminución de las tasas de mortalidad materna, pues con menor número de pacientes, existirán menor número de casos complicados y como es de esperar los

escasos recursos existentes (insumos y equipos, así como personal médico y paramédico), podrían atender la demanda en forma más eficiente, que si existieran un mayor número de casos, como sería la situación si el número de nacimientos no hubiera disminuido.

El desarrollo científico y tecnológico de la medicina mundial ha llevado al aumento de la esperanza de vida al nacimiento. Esta tendencia es básicamente debido a la tendencia mundial de tratamiento más específicos y con mejores respuestas, así como a los diagnósticos más exactos y rápidos. Por ello, si se disminuye la tendencia de la mortalidad general, incrementa la esperanza de vida. Este análisis se presenta en el gráfico 5:

Gráfico 5: Evolución de la Mortalidad General Ecuador: 1970 - 2007

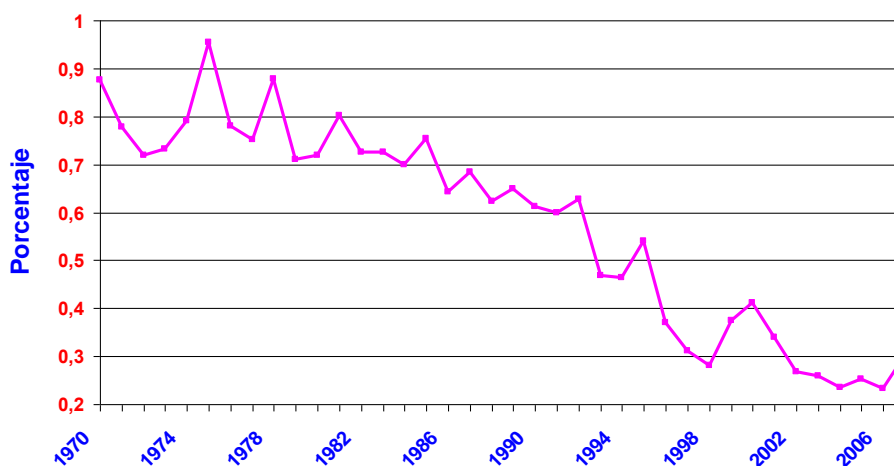


Fuente: INEC – Elaboración: Andrés CALLE M.

Como se puede observar, durante el período de estudio, la mortalidad general en el Ecuador ha bajado alrededor de 6 puntos, descenso importante en el contexto general del crecimiento poblacional, pese a la disminución de la fecundidad. El descenso de la mortalidad materna, tiene un comportamiento casi idéntico al descenso de la mortalidad general, por lo cuál se podría decir

que la mortalidad materna ha disminuido también gracias a los beneficios de los avances médicos, así como el desarrollo de nuevas tecnologías y tratamientos. Este análisis se confirma en el gráfico 6:

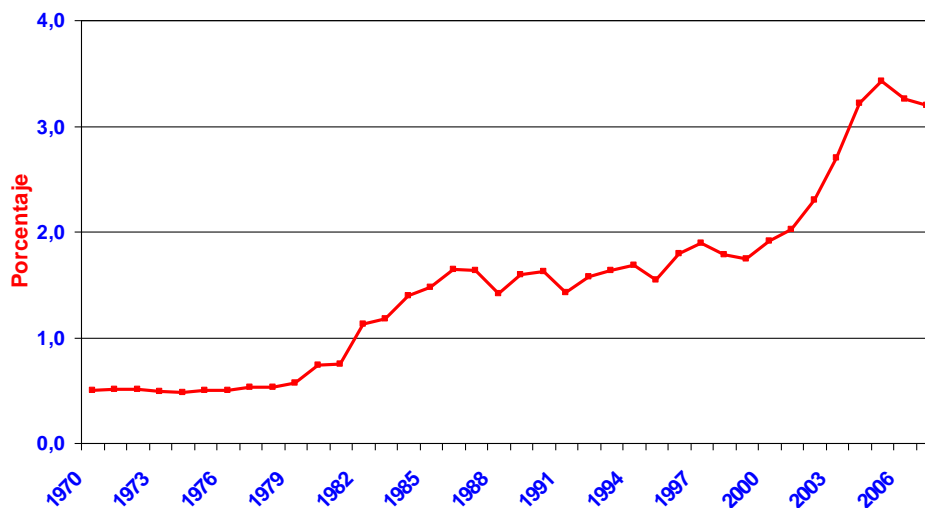
Gráfico 6: Porcentaje de la mortalidad general por muertes maternas. Ecuador: 1970 - 2007



El gráfico 6 permite confirmar que junto al descenso de la mortalidad general, también se produce el descenso en la mortalidad materna. Es decir, las tasas de mortalidad materna mantiene el mismo porcentaje de influencia en la mortalidad general: si la mortalidad general baja, la misma tendencia tiene la mortalidad materna, interpretándose como un factor importante en el contexto del desarrollo científico de la medicina moderna.

En este contexto poblacional y de salud pública decidimos estudiar el desarrollo de Hipertensión Gestacional en el país, pues constituye un problema obstétrico importante y que por lo general está muy relacionado con los fallecimientos maternos. Presentamos entonces el gráfico 7:

Gráfico 7: Embarazos que desarrollaron Hipertensión Gestacional. Ecuador: 1970 - 2007



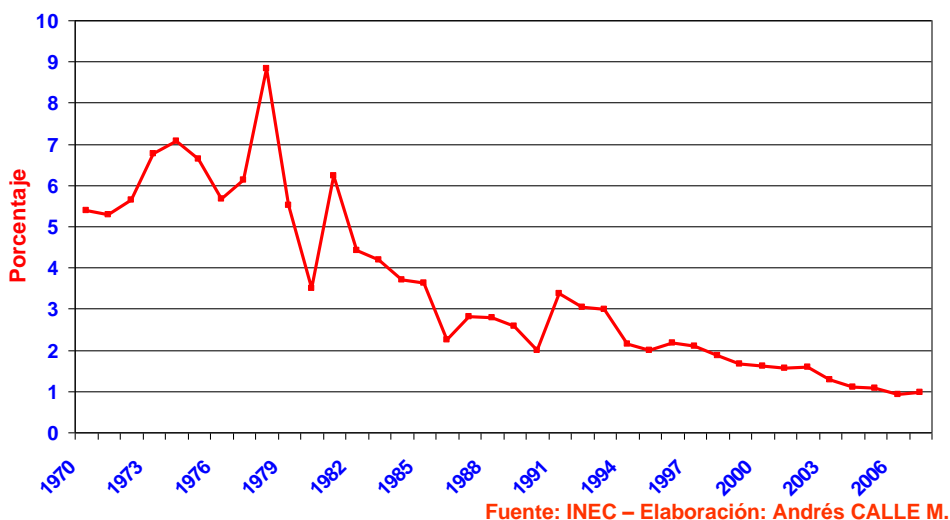
Fuente: INEC – Elaboración: Andrés CALLE M.

Por los datos oficiales existentes en el INEC se puede observar que en los inicios de la década del 70, casi no existían pacientes que desarrollaran hipertensión gestacional y/o sus modalidades diagnósticas denominadas preeclampsia – eclampsia. Se observa sorprendentemente que apenas el 0,5 % de las casi 230.000 gestantes que tuvieron un nacimiento a término tuvieron esta patología; pero, resulta aún más sorprendente que hacia el 2007, no llegamos ni al 4% de este diagnóstico. El análisis científico demuestra claramente que esta no es la realidad que vive la población de gestantes ecuatorianas. En varias publicaciones por hospitales, especialmente en la región sierra, se manifiesta que la hipertensión gestacional en el Ecuador está en niveles superiores al 12 al 15%, dependiendo de la provincia. Entonces, la única explicación que encontramos en estos datos oficiales, es que existe un alarmante subregistro, el mismo que podría iniciar desde los errores en los diagnósticos o en el alarmante subregistro en el envío de los datos hacia el INEC. Como sabemos cada Hospital o servicio de Salud, público y privado, tienen personal dedicado al registro estadístico de las patologías que se presentan y es obligación de los profesionales de la salud, remitir en las hojas de alta, los diagnósticos completos para que sean registrados por los servicios

de estadística. Estos datos luego son compilados a nivel provincial y enviados hacia el INEC. Con seguridad esta cadena de información ha venido fallando ostensiblemente y queda claramente al descubierto en este análisis.

Varias publicaciones oficiales, demuestran que las dos primeras causas de mortalidad materna en el Ecuador (y en múltiples países subdesarrollados como el nuestro), son la hemorragia y las complicaciones de la hipertensión gestacional. En el Ecuador estas dos causas representan casi el 70 al 80% de todas las muertes maternas. Entonces, ahora analizamos el gráfico 8, que revela como ha ido la evolución de los fallecimientos maternos por esta patología.

Gráfico 8: Fallecimientos Maternos por Hipertensión Gestacional. Ecuador: 1970 - 2007

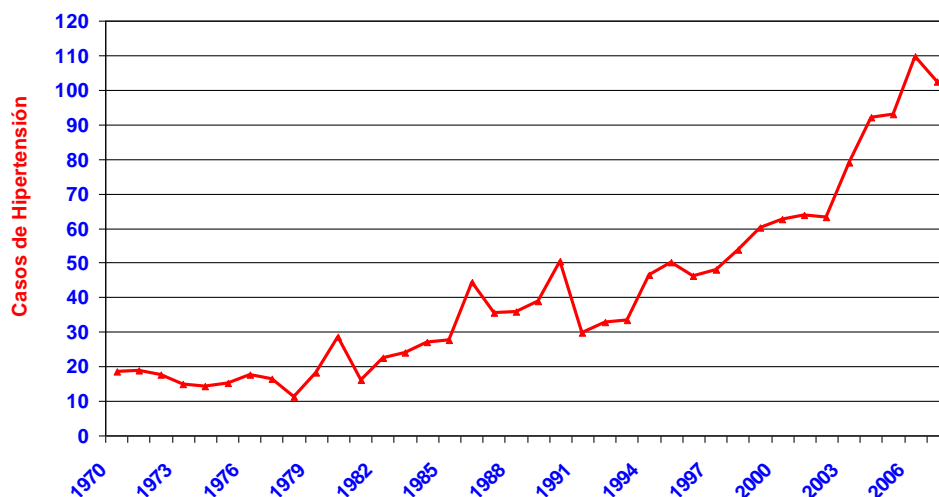


En el gráfico precedente, se observa felizmente que los fallecimientos maternos debido a patologías de hipertensión gestacional tienen una clara tendencia a disminuir. Podemos ver que al inicio de la década del 70, casi un 6% de las pacientes que desarrollaron esta complicación obstétrica, terminaban falleciendo, situación que era bastante preocupante, pues en ese año de las casi 1200 pacientes que se encuentran registradas con este diagnóstico, fallecieron 62 pacientes. Este dato realmente de ser cierto sería alarmante,

aunque bastante entendible para los avances científicos médicos existente para aquellos años. Pero, a medida que pasa los años, los diagnósticos de hipertensión gestacional van en franco incremento (gráfico 7) y como era de esperar los riesgos de fallecimientos por esta patología disminuyen. Así, en el año 2007 existen un número casi idéntico de fallecimientos maternos por esta patología gestacional, pese a que los diagnósticos, superan los 6000 casos.

De este análisis podemos concluir que los diagnósticos de hipertensión gestacional y sus diversas formas clínicas han incrementando en forma significativa, quizá debido a mejores medios diagnósticos o incluso a la mejora en los sistemas de entrega de estadísticas, aunque pensamos que existe todavía un notable e importante subregistro. Pero, los diagnósticos aumentaron y los riesgos de fallecimientos por esta patología obstétrica disminuyeron, también como respuesta al avance científico en los diversos tratamientos. Observemos el gráfico 9:

Gráfico 9: Posibilidad de Muerte Materna por Hipertensión Gestacional. Ecuador: 1970 - 2007



Fuente: INEC – Elaboración: Andrés CALLE M.

b

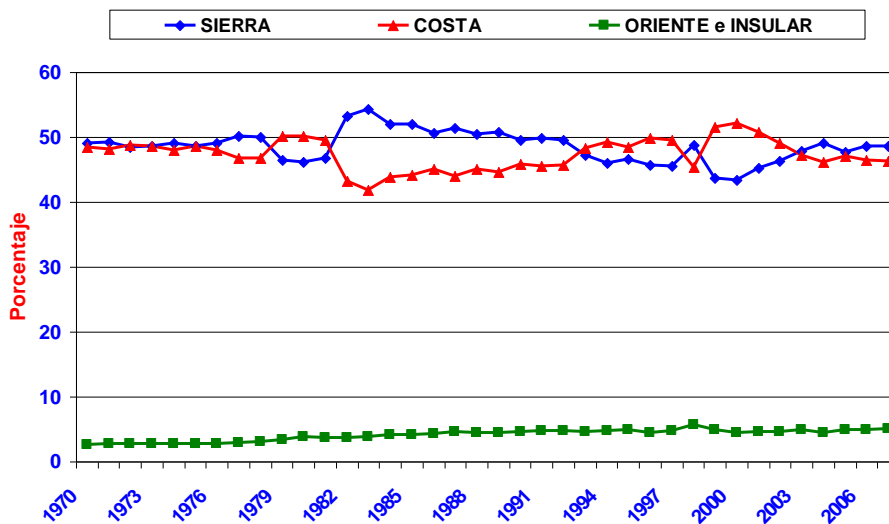
En este gráfico se destaca los riesgos de fallecimiento por presentar hipertensión gestacional por número de pacientes. Fácilmente se deduce que en la década del 70 se inicia con un riesgo elevado, pues una de cada 20

pacientes que tenían este diagnóstico, presentaban riesgo de fallecimiento. En estos últimos años, estos riesgos se presentan en una de cada 100 o más pacientes. Esto significa mejoría en la calidad de diagnósticos y en el manejo de las pacientes, asegurando una mejor evolución y sobrevida de la paciente.

Igualmente y porque nosotros trabajamos en el área hospitalaria en la cuál los diagnósticos de hipertensión gestacional representan alrededor del 12 al 15% de los embarazos, pensamos que estos riesgos manifestados en la tabla 9, siguen siendo muy elevados. Nuestro hospital es un centro de referencia y llegan por lo general casos complicados y de extrema gravedad de pacientes gestantes hipertensas. Tenemos más de 400 diagnósticos por año y máximo hemos tenido un caso de fallecimiento por las pésimas condiciones de ingreso al Hospital, pues aunque sus condiciones de salud sean complicadas, si llegan a tiempo, la posibilidad de sobrevida es muy significativa. Por ello, pensamos igualmente que los datos oficiales existentes en el INEC sobre estos diagnósticos no representan la realidad ecuatoriana al respecto.

Las diversas formas de presentación clínica de la hipertensión gestacional tienen explicaciones fisiopatológicas establecidas por condiciones ambientales, en las cuáles, además de factores como la pobreza, mala educación, hábitos, etc, tienen singular importancia la provisión de oxígeno del aire. Así, está clásicamente establecido en múltiples trabajos, que la hipertensión gestacional es más prevalente en pacientes que residen en ciudades y zonas de mayor altitud. Teniendo el Ecuador este tipo de distribución geográfica, decidimos analizar, como se encuentra la influencia de la altura en el desarrollo de esta patología obstétrica. El gráfico 9, justamente presenta esta distribución por zonas geográficas.

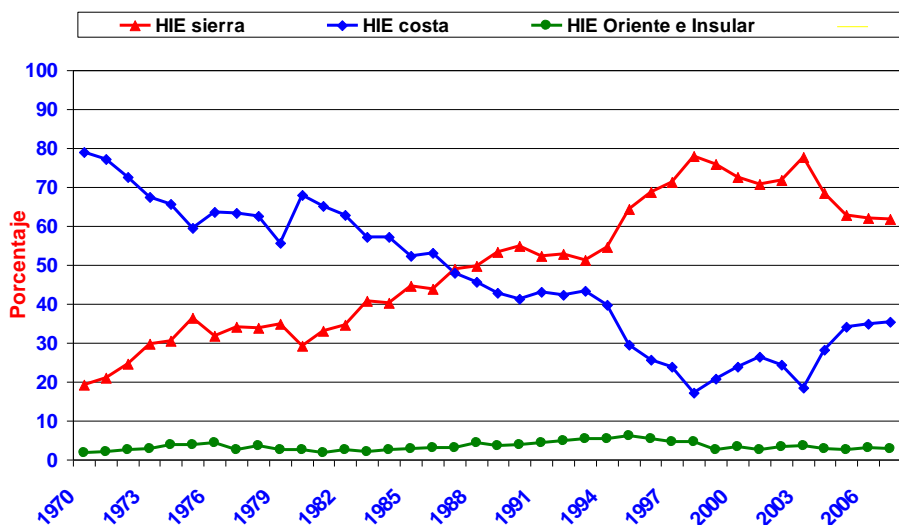
Gráfico 10: Distribución de los nacimientos por áreas geográficas. Ecuador: 1970 - 2007



Fuente: INEC – Elaboración: Andrés CALLE M.

Como era de esperarse y por la distribución poblacional existente, la mayoría de los nacimientos en el Ecuador se producen en la sierra y la costa (alrededor del 95%). Pero cómo ha sido la evolución estadística del INEC con respecto a la presencia de hipertensión gestacional?. Ese análisis lo presentamos en el gráfico 11:

Gráfico 11: Hipertensión gestacional por áreas geográficas. Ecuador: 1970 - 2007



Fuente: INEC – Elaboración: Andrés CALLE M.

La presencia de hipertensión gestacional en las gestantes ecuatorianas por regiones tiene una distribución diferente al número de nacimientos. En la sierra existe una tendencia al incremento y en la costa la tendencia es a disminuir. En el Oriente y Región Insular es casi constante. Aquí trataremos de establecer algunos razonamientos:

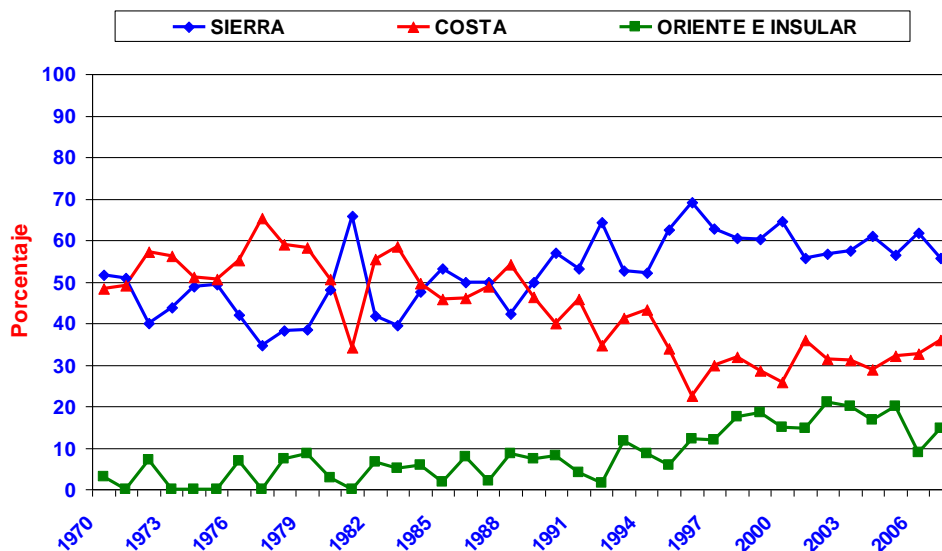
Sorprende que en las regiones oriental e insular la tendencia sea casi lineal durante estos últimos 37 años. Si bien el número de nacimientos en estas regiones está entre los 5000 a 10000 anuales, quiere decir que la patología siempre tiene un porcentaje constante y sin sufrir incrementos (como era de esperarse por el desarrollo tecnológico y médico, así como la llegada de más especialistas a dichas áreas, básicamente formados en los cursos de postgrado que inició la Universidad Central a finales de la década del 70).

En la región sierra la tendencia es a incrementar los diagnósticos de hipertensión gestacional. El número de nacimientos en esta región se inician en la década del 70 entre los 110.000 y terminan para estos últimos años entre los 90.000; sin embargo, los diagnósticos de hipertensión gestacional han incrementado notablemente y representan desde 1988 para adelante más de la mitad de los diagnósticos nacionales de hipertensión. Antes de este año, los diagnósticos eran menores frente a la región costa. Así podemos pensar dos situaciones: se afinaron los diagnósticos cada vez más (y fueron reportados al servicio de estadística), o la tendencia real en la población de gestantes en la sierra fue hacia el incremento.

En la región costa sucede el efecto contrario. El número de nacimientos para esta región es paralela a la sierra, tanto en números, como en la tendencia a disminuir con el paso de los años. Así, los diagnósticos fueron los mayores del país hasta antes de 1988 y luego tienden a disminuir. Si la hipertensión gestacional fue mayor en la costa hasta antes de 1988, quiere decir que la prevalencia o el sistema de estadística era más fiable; pero con el paso de los años, o el sistema estadística se vuelve deficiente o en realidad las pacientes

presentan menos estos diagnósticos. Analizamos ahora, como se ha comportando la evolución de la mortalidad materna por estos diagnósticos:

Tabla 12: Mortalidad Materna por Hipertensión Gestacional por áreas geográficas. Ecuador: 1970 - 2007



Fuente: INEC – Elaboración: Andrés CALLE M.

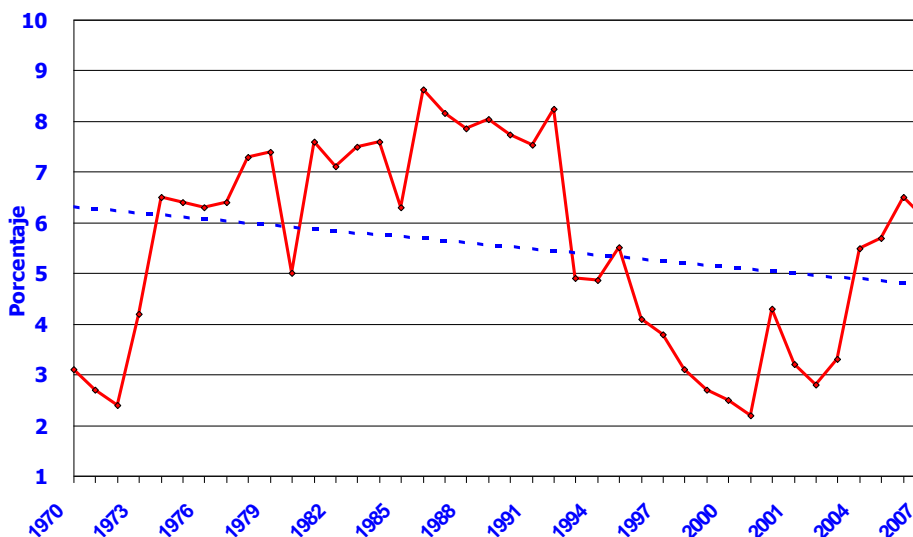
Nuevamente las regiones oriental e insular tienen los porcentajes minoritarios, pero a partir de la década del 90, los fallecimientos por esta patología inician un incremento que resulta notable y quizá comprensible, pues todos sabemos que los servicios de salud, tanto estatales como privados, en estas regiones son deficientes en infraestructura y tendrán menor posibilidad de manejar casos de alta complejidad, pues en muchos casos la necesidad de cuidados intensivos se vuelve indispensable.

Con respecto a los fallecimientos de la sierra y la costa, se observa una tendencia al incremento en la sierra y a disminuir en la costa, que va paralelo a los diagnósticos presentados en el gráfico 11: mayor prevalencia de la patología, mayor riesgo de mortalidad materna.

Los establecimientos y servicios de salud que atienden a pacientes críticas, como son los casos de gestantes con hipertensión gestacional, requieren de recursos humanos y materiales, para brindar una atención profesional que

garantice en lo máximo posible su atención profesional, tecnológica y de diagnósticos oportunos y tratamientos eficaces. Pero para ello, se requiere de recursos que vienen del presupuesto del estado y que como todos sabemos, el monto destinado a la salud pública, casi siempre ha sido limitado y aún más, la mayoría del mismo solo sirve para cancelar sueldos al personal, sin posibilidades reales de inversión en equipamiento, medicinas e insumos necesarios para brindar una atención de calidad. Justamente veamos como ha evolucionado el presupuesto destinado a salud por los gobiernos de turno. El gráfico 13, presenta esta realidad:

**Gráfico 13: Evolución del Presupuesto de Salud.
Ecuador: 1970 - 2007**



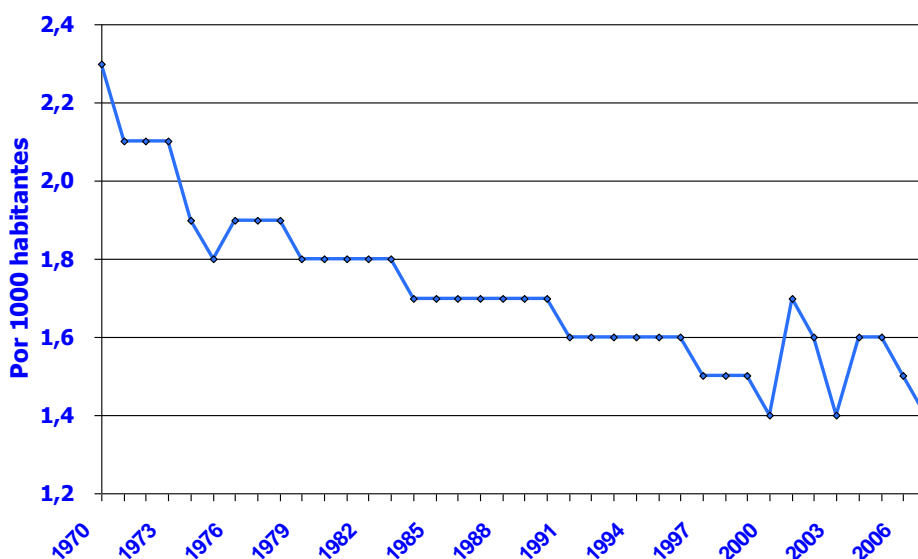
Fuente: MSP – Elaboración: Andrés CALLE M.

En la década del 70 se inicia con apenas el 3%, pero en los años siguientes, correspondientes a la dictadura se eleva a porcentajes cercanos al 8%. En esos años, es justamente cuando se construyen la mayoría de los hospitales y de camas disponibles hasta la actualidad, pues en el período democrático que vive el país desde 1979, no se han realizado grandes construcciones hospitalarias. La tendencia general de nuestro presupuesto para la salud es decreciente, pese a que en los últimos años ha incrementado nuevamente. Pero, como todos sabemos los impactos de estos presupuestos en los planes

de salud pública, solo pueden ser observados sus resultados algunos quinquenios posteriores.

La falta de camas para la atención de las pacientes críticas es una constante en nuestro país. En múltiples ocasiones las pacientes deben ser hospitalizadas y por sobredemanda de camas, no existen siempre estas posibilidades. Esta realidad es una constante en las grandes ciudades. Igualmente existen hospitales, que se encuentran casi abandonados en su oferta de camas, por una planificación inadecuada y cuya ocupaciones mínima o las pacientes no acuden por la falta de profesionales y equipamiento mínimo requerido para brindar una atención adecuada.

**Gráfico 14: Disponibilidad de camas hospitalarias.
Ecuador: 1970 - 2007**



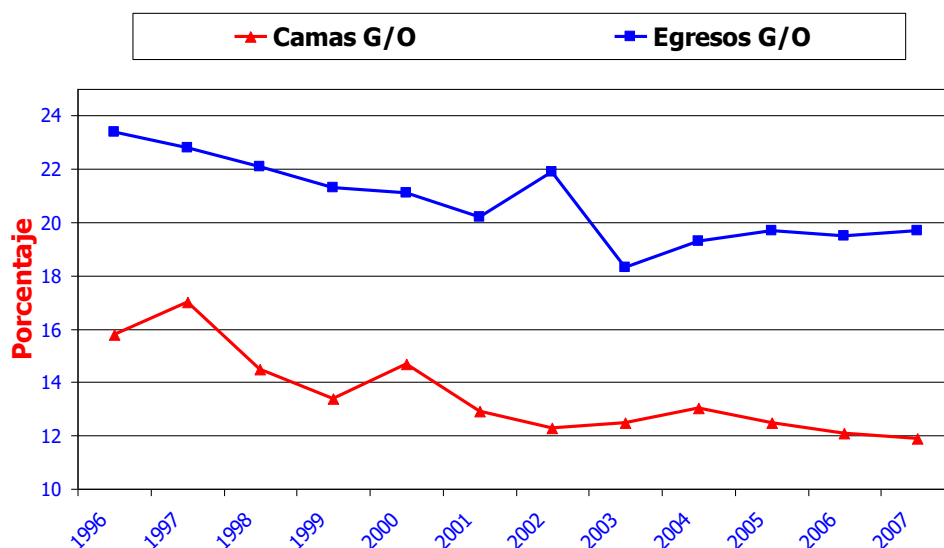
Fuente: INEC – Elaboración: Andrés CALLE M.

Como observamos en el gráfico 14, la oferta de camas hospitalarias, públicas y privadas, tiene una clara tendencia a disminuir. Se puede afirmar que la década del 70 existían más camas disponibles, que en la actualidad. En 1970 existían 2,3 camas por 1000 habitantes y actualmente ese indicador es casi la mitad. Ello indica que el crecimiento de esta oferta de salud, no ha crecido al mismo ritmo del crecimiento poblacional, pues en el 70 nuestra población era de 6'000.000 de habitantes, y para mantener la relación de camas existentes en

aquel año, se requería que la oferta de camas se haya duplicado. Ello no ha sucedido y porque básicamente no se han efectuado grandes construcciones hospitalarias, la oferta de camas actuales, son las ya existentes en el 70 y la demanda poblacional es casi el doble.

Pero, ingresando más en el análisis de nuestro estudio, podemos ver cuál ha sido la oferta de camas hospitalarias para pacientes obstétricas. Analicemos el gráfico 15, el mismo que solo hemos podido obtener datos a partir de 1996:

Gráfico 15: Porcentaje de egresos y camas asignadas a Gineco – Obstetricia. Ecuador 1996 – 2007



Fuente: INEC – Elaboración: Andrés CALLE M.

La oferta de camas para Ginecología y Obstetricia representa una tendencia a disminuir, iniciando en el 16% y termina en el 2007 en el 12%. Este comportamiento de oferta de camas para esta especialidad estaría en concordancia con la disminución de la fecundidad y el número de nacimientos en el país. Pero, del total de egresos hospitalarios, se inicia con el 24% y se termina casi en el 20%, de pacientes que egresan por diagnósticos de maternidad. Eso quiere decir que la oferta de camas para pacientes obstétricas es insuficiente frente a la demanda y seguramente ello explica la demanda insatisfecha de las maternidades, especialmente en las grandes ciudades y

capitales provinciales, en donde las pacientes deben esperar largas horas y a veces hasta días, para ser trasladadas desde una camilla, hacia una cama.

Todo este panorama configura una triste realidad en el manejo de las madres ecuatorianas, las mismas que se han visto cada vez más relegadas en la oferta de camas, así como en la calidad de su atención profesional, pues en estas condiciones la aplicación de protocolos actualizados y la disposición de recursos diagnósticos y terapéuticos, es insuficiente.

Por todos es conocido que en el Ecuador existe una “Ley de Maternidad Gratuita”, pero fácilmente se comprueba que no es una realidad y que más bien la gratuidad ofertada, solo queda en el papel y no en las acciones que se requieren para garantizar su salud y su vida.

COLOFÓN

Posterior a la amplia revisión bibliográfica referente a los múltiples factores que pueden intervenir en el desarrollo de la hipertensión gestacional, así como en los variados mecanismos diagnósticos y de tratamiento, se puede decir que la prevención seguiría siendo la mejor forma de evitar la presencia de esta grave complicación obstétrica.

Hemos sido parte de varias publicaciones puntuales que describen aspectos moleculares del desarrollo de la hipertensión gestacional y por ello hemos recurrido a estadísticas locales y/o hospitalarias, así como a publicaciones oficiales de organismos públicos, privados y de ONGs, en las cuáles la preclampsia en nuestro país ha sido y sigue siendo un grave problema de salud pública y responsable en gran parte de las altas tasas de mortalidad materna que presenta nuestro país.

Por estos antecedentes, resulta difícil de aceptar que utilizando los datos estadísticos del INEC, que es la entidad oficial del estado ecuatoriano, solo podamos concluir que las estadísticas de reporte de casos, no calce con la realidad de trabajo a nivel de salud. En todos los foros nacionales e internacionales se dice que la hipertensión gestacional en el Ecuador es superior al 12 y al 15%, existiendo incluso provincias en las cuáles bordea fácilmente el 30%. Sin embargo en nuestro análisis, iniciamos con una tasa tan baja del 0,5% y la máxima encontrada en los últimos años es de apenas el 3,5%. Sería una buena noticia que esta sea la realidad. Pero si fuera cierto significaría que nuestras tasas de mortalidad materna deberían ser menores y la hipertensión gestacional no ocuparía el primero y/o segundo lugar como causas de muerte materna.

En nuestro estudio, podemos observar que las muertes maternas reportadas por hipertensión gestacional seguramente son verdaderas, pero no debe ser cierto el número de casos reportados con diagnósticos de hipertensión gestacional, pues ello significaría que en el mejor de los casos, por cada 120 pacientes que tienen esta patología, una llegaría a su fallecimiento, situación que es inaceptable y no representa la realidad.

Estos resultados anormales, solo tendrían una doble explicación:

- a. No existe un registro adecuado por las instituciones que brindan atención de salud y especialmente atención obstétrica, por cuanto los diagnósticos que se presentan durante el alta, no están completos y por lo tanto no se registran en las mismas instituciones que deberían reportar estos datos a las autoridades respectivas para que lleguen al INEC. En estos casos, en forma indudable el error es de los profesionales que atendemos las pacientes, conocemos del diagnóstico de la paciente y sin embargo no completamos adecuadamente los formularios establecidos con este objetivo.
- b. Podrían existir muchas instituciones de salud que no llevan un registro estadístico de las atenciones que realizan y peor aún de los diagnósticos que se presentan y por lo tanto el subregistro está garantizado para todo tipo de diagnóstico.

En lo particular pienso que la falta de diagnósticos médicos podría ser una de las causas por las cuáles existen tan pocos casos de hipertensión gestacional en la década del 70; pero, a medida que hemos avanzado los años y gracias al conocimiento médico, así como al desarrollo tecnológico, los diagnósticos son más precisos y por lo tanto se justificaría la línea ascendente que existe con el paso de los años. Pero, creo que igualmente siguen siendo escasos, no por falta de diagnóstico, sino por falta de registro durante el alta de la paciente.

Para el estado ecuatoriano el tener datos oficiales que revelen su verdadera prevalencia es fundamental en la organización de sus recursos y políticas públicas, pues si trabajamos con datos oficiales que no representan la realidad, no se puede planificar adecuadamente la necesidad de recursos para brindar tratamientos específicos, pues faltarán los recursos diagnósticos y de laboratorio, así como sus tratamientos que deben instaurarse. Igualmente, no se tomarán las acciones que se requieren para establecer programas de prevención, pues si las cifras no son reales, tienden a minimizar el problema.

Este libro, justamente busca este objetivo: concientizar a las autoridades de salud sobre la importancia de las estadísticas oficiales, buscando soluciones

que corrijan errores del pasado y se planifique con bases reales que brinden seguridad en la toma de decisiones que benefician a un importante sector de la población ecuatoriana, como son las casi 200.000 madres ecuatorianas que anualmente contribuyen al crecimiento poblacional del país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mahler H (1987); The safe motherhood initiative: a call to action. *Lancet*; 1:668–70.
2. Lelia Duley (2003); Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *British Medical Bulletin*; 67:161-176.
3. Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, et al. (1997-1990); Pregnancy-related mortality surveillance—United States. *MMWR Surveill Summ*; 46(4):17-36.
4. Deirdre J. Lyell, MD, Geraldyn M. Lambert-Messerlian PhD, Linda C. Giudice, MD, PhD. (2003); Prenatal screening, epidemiology, diagnosis, and management of preeclampsia. *Clin Lab Med*; 23:413–442.
5. Rochat RW, Koonin LM, Atrash HK, Jewett JF (1998). The Maternal Mortality Collaborative: Maternal mortality in the United States: report from the Maternal Mortality Collaborative. *Obstet Gynecol* 1988; 72:91-97.
6. de Swiet M: Maternal mortality: confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:760-6.
7. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C: Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ* 2001; 322:1089-1093.
8. Victoria M Allen, KS Joseph, Kellie E Murphy, Laura A Magee, Arne Ohlsson; The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2004; (4):17: 1-8.
9. Baha Sibai MD, Gus Dekker PhD, Michael Kupfermanc MD. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365:785-799.
10. De Groot CJ, Bloemenkamp KW, Duvekot EJ, et al. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:975–80.
11. Department of Health, Welsh Office, Scottish Home and Health Department, Northern Ireland, Department of Health and Social Services. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1991–1993. London: HMSO, 1996.
12. Department of Health, Welsh Office, Scottish Office Department of Health, Department of Health and Social Services NI. Why Mothers Die: Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom, 1994–1996: Executive Summary and Key Recommendations. London: TSO, c1998, 1998.
13. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 547–53.
14. Rosenberg K, Twaddle S. Screening and surveillance of pregnancy hypertension—an economic approach to the use of daycare. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 1990; 4: 89–107.
15. Anthony J. Improving antenatal care: the role of an antenatal assessment unit. *Health Trends* 1992; 24: 123–5.
16. Bouvier-Colle MH, Salanave B, Ancel PY et al. Obstetric patients treated in intensive care units and maternal mortality. Regional Teams for the Survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65: 121–5.
17. Brown M. Pre-eclampsia: recognition, prevention and management. *Nephrology* 1995; 1:163–173.
18. Campbell S. The detection of intrauterine growth retardation. In: Sharp F, Fraser RB, Milner RD, eds. RCOG study group proceedings: fetal growth. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1989:251-61.
19. Buck GM, Cookfair DL, Michalek AM, et al. Intrauterine growth retardation and risk of sudden infant death syndrome. *Am J Epidemiol* 1989; 129:874-84.
20. Holst K, Andersen E, Philip J, Henningsen I. Antenatal and perinatal conditions correlated to handicap among 4-year-old children. *Am J Perinatol* 1989;6:258-67.
21. Barker DJP. Fetal and infant origins of adult disease. London: British Medical Journal, 1992.
22. Gordon C.S. Smith, M.D., Malcolm F.S. Smith, B.Sc., Margaret B. McNay, M.B., Ch.B., John E.E. Fleming. First-trimester growth and the risk of low birth weight. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 339 (25): 1817-1822.
23. Roberts JM (1998b). Pregnancy related hypertension. In *Maternal Fetal Medicine* (Eds) Creasy RK & Resnik R, pp. 833–872. Philadelphia: W. B. Saunders.

24. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Das A, Roberts JM & McNellis D (1998). The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. Am J Obstet Gynecol*, 178, 562–567.
25. Gabriella Pridjian MD, Jules B. Puschett MD†. Preeclampsia. Part 2: Experimental and Genetic Considerations. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2002; 57 (9) 619-640.
26. Spargo BH, McCartney C, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol* 1959; 13:593–599.
27. Farquhar M. Review of normal and pathological glomerular ultrastructures. In: Metcalf J, editor. *Proceedings of the Tenth Annual Conference on the Nephrotic Syndrome*. New York: National Kidney Disease Foundation, 1959: 2– 29.
28. Helena Strevensa, Dag Wide-Swenssona, Alastair Hansenb, Thomas Hornb, Ingemar Ingemarsson, Svend Larsenb, Julian Willnerc, Steen Olsenb. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. September 2003; 110, 831–836.
29. Friedman EA, Neff RK. Hypertension in pregnancy, correlation with fetal outcome. *JAMA* 1978; 239:2249– 2251.
30. Redman CWG, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RH. Plasma-urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. *Lancet* 1976; 1:1370–1373.
31. Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatal* 1991; 18:661–82.
32. van Beek E, Peeters LL. Pathogenesis of preeclampsia: a comprehensive model. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53:233–9.
33. Friedman SA, Lindheimer MD. Prediction and differential diagnosis. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. Stamford, CT: Appleton and Lange, 1999: 202–3.
34. Misra DP. The effect of the pregnancy-induced hypertension on fetal growth: a review of the literature. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996; 10:244–63.
35. Xu Xiong, Nestor N. Demianczuk, L. Duncan Saunders, Fu-Lin Wang, William D. Fraser. Impact of Preeclampsia and Gestational Hypertension on Birth Weight by Gestational Age. *American Journal of Epidemiology* 2002; 155 (3): 203-209.
36. Cunningham FG, Lindheimer, MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326:927–932.
37. Various. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1–S21.
38. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97:533–538.
39. Various. Hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. Technical Bulletin No. 219. Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53:175–183.
40. Garovic VD. Hypertension in pregnancy: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:1071–1076.
41. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979–1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:460–465.
42. Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1993; 22:127–137.
43. Cerón-Mireles P, Harlow SD, Sánchez-Carrillo CI et al. Risk factors for preeclampsia/eclampsia among working women in Mexico City. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2001; 15:40–46.
44. Burrows RF, Burrows EA. The feasibility of a control population for a randomized controlled trial of seizure prophylaxis in the hypertensive disorder of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:929–935.
45. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant WF. Hypertensive disorders in pregnancy. *William Obstetrics*, 20th Ed. Stamford: Appleton & Lange, 1997:693–744.
46. Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner NO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1241–43.

47. Dekker G, Robillard PY. The birth interval hypothesis—does it really indicate the end of the primipaternity hypothesis?. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 245–51.
48. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, et al. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1108–14.
49. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209–15.
50. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet* 2002; 359: 673–74.
51. Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998; 338:701–05.
52. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:938–42.
53. Wen SW, Demissie K, Yang Q, Walker MC. Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 254–58.
54. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hiouth J, Lindheimer MD, MacPherson C. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparous. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 422–26.
55. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100: 369–77.
56. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Association of rheumatic disease with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;103: 1190–93.
57. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003; 14:368–74.
58. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1563–68.
59. Von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction?. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 642–48.
60. Boggess KA, Lief S, Martha AP, Moos K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 227–31.
61. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome?. A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101:6–14.
62. Kupfermanc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 111–66.
63. van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1146–50.
64. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG* 2004; 111:200–06.
65. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 168–77.
66. Oudejans CB, Mulders J, Lachmeijer AM, et al. The parent-of-origin effect of 10q22 in pre-eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 589–98.
67. Various. The collaborative perinatal study of the National Institute of Neurological Diseases and Stroke. The women and their pregnancies, Washington DC: US Department of Health, Education, and Welfare, 1972; DHEW publication no. (NIH) 73–379.
68. Chesley LC. History and epidemiology of preeclampsia/eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27:801–820.
69. MacGillivray J. Some observations on the incidence of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1958; 65:536–539.
70. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991; 165:237–241.

71. Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000; 151:57–62.
72. Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 1996; 7:240–244.
73. Skjaerven RS, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2002; 346:33–38.
74. Robillard PY, Hulseley TC, Perianin J et al. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994; 344:973–975.
75. Pridjian Gabriella MD; Puschett, Jules B. MD +. Preeclampsia. Part 1: Clinical and Pathophysiologic Considerations.[Review]. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 57; 9:598-618, September 2002.
76. Mastrobattista JM, Skupski DW, Monga M et al. The rate of severe preeclampsia is increased in triplet as compared to twin gestations. *Am J Perinatol* 1997; 14:263–265.
77. Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K et al. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: A population-based cohort study. *Obstet Gynecol* 1995; 85:645–650.
78. Choong S, Meagher S. Antenatal human parvovirus B19 infection and nonimmune hydrops fetalis presenting as severe preeclampsia. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1996; 36:359–60.
79. Pryde PG, Nugent CE, Pridjian G et al. Spontaneous resolution of nonimmune hydrops fetalis secondary to Parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 1992; 79:869–871.
80. Rey E, Courturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:410–16.
81. Mabie WC, Pernoll ML, Biswas MK. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986:197–205.
82. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1146–1150.
83. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340:9–13.
84. Wetzka B, Winkler K, Kinner M et al. Altered lipid metabolism in preeclampsia and HELLP syndrome: Links to enhanced platelet reactivity and fetal growth. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25:455–462.
85. Humphries J: Occurrence of hypertensive toxemia of pregnancy in mother-daughter pairs. *Bull Johns Hopkins Hosp* 107: 271,1960.
86. Dawson LM, Parfrey PS, Hefferton D. Familial risk of pre-eclampsia in Newfoundland: A population-based study. *J Am Soc Nephrol* 13: 1901, 2002.
87. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to pre-eclampsia. *N Engl J Med* 344: 867, 2001.
88. Lachmeijer AM, Arngrimsson, Bastiaans EJ, et al. A genome-wide scan for pre-eclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet* 9: 758, 2001.
89. Kobashi G, Yamada H, Ohta K, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) variant and hypertension in pregnancy. *Am J Med Genet* 103: 241, 2002.
90. Marcoux S, Brisson J, Fabia J: The effect of cigarette smoking on the risk of pre-eclampsia and gestational hypertension. *Am J Epidemiol* 130: 950, 1989.
91. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Association of rheumatic disease with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; **103**: 1190–93.
92. Von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; **81**: 642–48.
93. Boggess KA, Lief S, Martha AP, Moos K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; **101**: 227–31.
94. Ferris TF, Herdson PB, Dunnill MS, et al. Toxemia of pregnancy in sheep: A clinical physiological and pathological study. *J Clin Invest* 48:1643, 1969.
95. Gabbe: *Obstetrics. Normal and Problem Pregnancies*. 4th ed., 2002 Churchill Livingstone, Inc., 947-974.
96. Richard Hayman. Hypertension in pregnancy. *Current Obstetrics & Gynecology* (2004), 14: 1-10.

97. Dekker GA, Robillard PY, Hulsey TC. Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: A review of corroborative epidemiologic studies. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53:377–382.
98. Kovats S, Main EK, Librach C et al. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science* 1990; 248:220–223.
99. O'Brien M, Dausset J, Carosella ED et al. Analysis of the role of HLA-G in preeclampsia. *Hum Immunol* 2000; 61:1126–1131.
100. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1:177–191.
101. Coss JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: Key pieces of the development puzzle. *Science* 1994; 266:1508–1518.
102. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:876–881.
103. Anthony R. Gregg, MD. Hypertensión in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 31(2004) 223-241.
104. ACOG Technical Bulletin. Management of preeclampsia. Pamphlet #91. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists; 1996.
105. Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157(7):907– 19.
106. National Institutes of Health / National Heart Lung and Blood Institute IH. Working group report on high blood pressure in pregnancy. Washington (DC): National Institutes of Health; 1990.
107. World Health Organization. Hypertension under specific conditions. Accessed January 21, 2004.
108. Gabbe: *Obstetrics. Normal and Problem Pregnancies*. 4th ed., Copyright 2002 Churchill Livingstone, Inc., 945-947.
109. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:767-73.
110. Levine RJ. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure ≥ 15 mm Hg? [abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:225.
111. Anonymous. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1998;158:573]. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-46.
112. Abuelo JG. Validity of dipstick analysis as a method of screening for proteinuria in pregnancy [letter]. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1654.
113. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery ED. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:723-8.
114. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, et al: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 157: 715, 1997.
115. Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al: The detection, investigation, and management of hypertension in pregnancy. Full consensus statement of recommendations from the Council of the Australian Society for the Study of Hypertension in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 40: 139, 2000.
116. Mattar F, Sibai BM: Eclampsia VIII Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 182: 307, 2000.
117. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. 2002.
118. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al: Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 95:24, 2000.
119. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Intensification of fetal and maternal surveillance in pregnant women with hypertensive disorders. *Int J Gynecol Obstet* 61: 127, 1998.

120. Campbell DM, MacGillivray I. Preeclampsia in twin pregnancies: Incidence and outcome. *Hypertens Pregnancy* 18: 197, 1999.
121. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. for the Network of Maternal-Fetal Medicine Units of the National Institute of Child Health and Human Development: Hypertensive disorders in twin versus singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 182: 938, 2000.
122. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, et al. Does gestational hypertension become preeclampsia?. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:1177–84.
123. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:159–67.
124. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1000–6.
125. Martin JN Jr, Files JC, Black PG, et al. Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 162:126, 1990.
126. Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, et al. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery?. *Obstet Gynecol* 76:737, 1990.
127. Miles JF Jr, Martin JN Jr, Blake PG, et al. Postpartum eclampsia: a recurring perinatal dilemma. *Obstet Gynecol* 76:328, 1990.
128. Van Dam PA, Reiner M, Baeklandt M, et al. Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 73:97, 1989.
129. de Boer K, Buller HR, ten Cate JW, Treffers PE. Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Br J Obstet Gynaecol* 98:42, 1991.
130. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing?. *Am J Obstet Gynecol* 162:311, 1990.
131. Schwartz ML, Brenner WE. Pregnancy-induced hypertension presenting with life-threatening thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 146:756, 1983.
132. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelzsen P. Management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 318:1332, 1999.
133. Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP syndrome: the benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 181:304, 1999.
134. Abroug F, Boujdaria R, Nouira S, et al. HELLP syndrome: incidence and maternal-fetal outcome: a prospective study. *Intensive Care Med* 18:274, 1992.
135. Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 168:1682, 1993.
136. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 175:460, 1996.
137. Gallery EDM, Lindheimer MD. Pathology and pathophysiology of preeclampsia: Alterations in volume homeostasis. In: Lindheimer MD, Cunningham FG, Roberts JM, eds. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 2nd ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999, pp 327–347.
138. Woods JB, Blake PG, Perry KG et al. Ascites. A portent of cardiopulmonary complications in the preeclamptic patient with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Obstet Gynecol* 1992; 80:87–91.
139. J. M. Roberts and K. Y. Lain; Recent Insights into the Pathogenesis of Preeclampsia; *Placenta* (2002), 23, 359–372
140. Greenwood JP, Stoker JB, Walker JJ & Mary D (1998) Sympathetic nerve discharge in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *J Hypertens*, 16, 617–624.
141. Nisell H & Hjerdahl P (1998) Pre-eclampsia—a state of sympathetic over-activity. *Br J Obstet Gynaecol*, 105, 931–932.
142. Schobel HP & Grassi G (1998) Hypertensive disorders of pregnancy—a dysregulation of the sympathetic nervous system. *J Hypertens*, 16, 569–570.
143. Sikorski J (1998) Pre-eclampsia—a state of sympathetic over-activity. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 105, 126–127.

144. Adam B, Malatyalioglu E, Alvur M, Kokcu A & Bedir A (1998) Plasma atrial natriuretic peptide levels in preeclampsia and eclampsia. *Journal of Maternal–Fetal Investigation*, 8, 85–88.
145. Bussen SS, Sutterlin MW & Steck T (1998) Plasma renin activity and aldosterone serum concentration are decreased in severe preeclampsia but not in the HELLP-Syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 77, 609–613.
146. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R & O’Herlihy C (1999) Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 94, 978–984.
147. Roberts JM (1998a) Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol*, 16, 5–15.
148. Boffa MC, Valsecchi L, Fausto A, Gozin D, Dangelo SV, Safa O, Castiglioni MT, Amiral J & Dangelo A (1998) Predictive value of plasma thrombomodulin in preeclampsia and gestational hypertension. *Thromb Haemost*, 79, 1092–1095.
149. Demoerlose P, Mermillod N, Amiral J & Reber G (1998) Thrombomodulin levels during normal pregnancy, at delivery and in the postpartum comparison with tissue-type plasminogen activator and plasminogen aActivator inhibitor-1. *Thromb Haemost*, 79, 554–556.
150. Higgins JR, Papayianni A, Brady HR, Darling MRN & Walshe JJ (1998) Circulating vascular cell adhesion molecule-1 in pre-eclampsia, gestational hypertension, and normal pregnancy—evidence of selective dysregulation of vascular cell adhesion molecule-1 homeostasis in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 179, 464–469.
151. Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, Morrow JD, Roberts LJ, 2nd, Clemens JD, Hauth JC, Catalano P, Sibai B, Curet LB & Levine RJ (1999) Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. *JAMA*, 282, 356–362.
152. Pascoal I, Lindheimer M, Nalbaltian-Brandt C & Umans J (1998) Preeclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. *J Clin Invest*, 101, 464–470.
153. Wellings RP, Brockelsby JC & Baker PN (1998) Activation of endothelial cells by plasma from women with preeclampsia: differential effects on four endothelial cell types. *J Soc Gynecol Investig*, 5, 31–37.
154. Endresen MJR, Morris JM, Nobrega AC, Buckley D, Linton EA & Redman CWG (1998) Serum from preeclamptic women induces vascular cell adhesion molecule-1 expression on human endothelial cells in vitro—a possible role of increased circulating levels of free fatty acids. *Am J Obstet Gynecol*, 179, 665–670.
155. Khaliq A, Dunk C, Jiang J, Shams M, Li XF, Acevedo C, Weich H, Whittle M & Ahmed A (1999) Hypoxia down-regulates placenta growth factor, whereas fetal growth restriction up-regulates placenta growth factor expression: molecular evidence for ‘placental hyperoxia’ in intrauterine growth restriction. *Lab Invest*, 79, 151–170.
156. Zhou Y, Genbacev O, Damsky CH & Fisher SJ (1998) Oxygen regulates human cytotrophoblast differentiation and invasion—implications for endovascular invasion in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol*, 39, 197–213. *372 Placenta (2002), Vol. 23*
157. Rajakumar A, Whitelock KA, Weissfeld LA, Daftary AR, Markovic N & Conrad KP (2001) Selective overexpression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF-2alpha, in placentas from women with preeclampsia. *Biol Reprod*, 64, 499–506.
158. Lyall F, Bulmer J, Kelly H, Duffie E & Robson S (1999) Human trophoblast invasion and spiral artery transformation: the role of nitric oxide. *Am J Pathol*, 154, 1105–1114.
159. Martin D & Conrad KP (2000) Expression of endothelial nitric oxide synthase by extravillous trophoblast cells in the human placenta. *Placenta*, 21, 23–31.
160. Sladek SM, Kanbour-Shakir A, Watkins S, Berghorn KA, Hoffman GE & Roberts JM (1998) Granulated metrial gland cells contain nitric oxide synthases during pregnancy in the rat. *Placenta*, 19, 55–65.
161. Lyall F, Barber A, Myatt L, Bulmer J & Robson S (2000) Hemeoxygenase expression in human placenta and placental bed implies a role in regulation of trophoblast invasion and placental function. *FASEB J*, 14, 208–219.

162. Huppertz B, Frank HG, Reister F, Kingdom J, Korr H & Kaufmann P (1999) Apoptosis cascade progresses during turnover of human trophoblast: analysis of villous cytotrophoblast and syncytial fragments in vitro. *Lab Invest*, 79, 1687–1702.
163. Levy R, Smith SD, Chandler K, Sadovsky Y & Nelson DM (2000) Apoptosis in human cultured trophoblasts is enhanced by hypoxia and diminished by epidermal growth factor. *American Journal of Physiology— Cell Physiology*, 278, C982–C988.
164. Allaire AD, Ballenger KA, Wells SR, McMahon MJ & Lessey BA (2000) Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 96, 271–276.
165. DiFederico E, Genbacev O & Fisher SJ (1999) Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am J Pathol*, 155, 293–301.
166. Reister F, Frank HG, Heyl W, Kosanke G, Huppertz B, Schroder W, Kaufmann P & Rath W (1999) The distribution of macrophages in spiral arteries of the placental bed in pre-eclampsia differs from that in healthy patients. *Placenta*, 20, 229–233.
167. Fisher S, Genbacev O, Maidji E & Pereira L (2000) Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts In vitro and In utero: implications for transmission and pathogenesis [In Process Citation]. *J Virol*, 74, 6808–6820.
168. Roberts JM (1998b) Pregnancy related hypertension. In *Maternal Fetal Medicine* (Eds) Creasy RK & Resnik R, pp. 833–872. Philadelphia: W. B. Saunders.
169. Robillard PY, Dekker GA & Hulseley TC (1998) Primipaternities in families—is the incidence of pregnancy-induced hypertensive disorders in multigravidas an anthropological marker of reproduction [Review]. *Aust NZJ Obstet Gynaecol*, 38, 284–287.
170. Craven CM, Morgan T & Ward K (1998) Decidual spiral artery remodeling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta*, 19, 241–252.
171. Petri M (1998) Pregnancy In SLE [Review]. *Baillieres Clin Rheumatol*, 12, 449–476.
172. Conrad KP, Miles TM & Benyo DF (1998) Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 40, 102–111.
173. Daniel Y, Kupferminc MJ, Baram A, Jaffa AJ, Fait G, Wolman I & Lessing JB (1998) Plasma interleukin-12 is elevated in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 39, 376–380.
174. Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai BM & Catalano PM (1998a) The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*, 179, 1032–1037.
175. Xiong X, Demianczuk NN, Buekens P & Saunders LD (2000) Association of preeclampsia with high birth weight for gestational age. *Am J Obstet Gynecol*, 183, 148–155.
176. Powers RW, Minich LA, Lykins DL, Ness RB, Crombleholme WR & Roberts JM (1999) Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, folate, and susceptibility to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*, 6, 74–79.
177. Glueck CJ, Kupferminc MJ, Fontaine RN, Wang P, Weksler BB & Eldor A (2001) Genetic hypofibrinolysis in complicated pregnancies. *Obstet Gynecol*, 97, 44–48.
178. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, D’Mello M, Regan C, Whitehead AS & Fitzgerald DJ (2000) Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 20, 266–270.
179. Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai BM & Catalano PM (1998b) The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol*, 179, 1032–1037.
180. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA & Treffers PE (1998) Risk factors for preeclampsia in nulliparous women in distinct ethnic Groups—a prospective cohort study. *Obstet Gynecol*, 92, 174–178.
181. Powers RW, Evens RW, Majors AK, Ojimba JI, Ness RB, Crombleholme WR & Roberts JM (1998) Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol*, 179, 1605–1611.

182. Hubel CA, Snaedal S, Ness RB, Weissfeld LA, Geirsson RT, Roberts JM & Arngrimsson R (2000) Dyslipoproteinaemia in postmenopausal women with a history of eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 107, 776–784.
183. Uotila J, Solakivi T, Jaakkola O, Tuimala R & Lehtimäki T (1998) Antibodies against copper-oxidised and malondialdehyde-modified low density lipoproteins in pre-eclamptic pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 105, 1113–1117.
184. Sacks GP, Studena K, Sargent IL & Redman CWG (1998) Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol*, 179, 80–86.
185. Hubel CA, Roberts JM & Ferrell RE (1999) Association of pre-eclampsia with common coding sequence variations in the lipoprotein lipase gene. *Clin Genet*, 56, 289–296.
186. Roberts JM & Hubel CA (1999) Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet*, 354, 788–789.
187. Many A, Hubel CA, Fisher SJ, Roberts JM & Zhou Y (2000) Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am J Pathol*, 156, 321–331.
188. Hubel C & Roberts J (1999) Lipid metabolism and oxidative stress. In *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy* (Ed.) Lindheimer M, Roberts J & Cunningham F, pp. 453–486. Appleton & Lange.
189. Knight M, Redman CWG, Linton EA & Sargent IL (1998) Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*, 105, 632–640.
190. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, Parmar K, Bewley SJ, Shennan AH, Steer PJ & Poston L (1999) Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet*, 354, 810–816.
191. Gilmour CA, Patrick TE & Roberts JM (1998) Increased umbilical cellular fibronectin concentrations are associated with a decreased prevalence of growth restriction in preeclampsia. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* (submitted).
192. Martin D, Gonzalez JL, Gardner MO, Izquierdo LA, Tobey K & Curet LB (1998) Incidence of intraventricular hemorrhage in neonates under 32 weeks of gestation delivered to mothers with severe pre-eclampsia. *Prenatal and Neonatal Medicine*, 3, 250–254.
193. Gray PH, Ocallaghan MJ, Mohay HA, Burns YR & King JF (1998) Maternal hypertension and neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Arch Dis Child*, 79, F88–F93. *368 Placenta* (2002), Vol. 23
194. Oshea TM, Klinepeter KL & Dillard RG (1998) Prenatal events and the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants. *Am J Epidemiol*, 147, 362–369.
195. Oshea TM, Kothadia JM, Roberts DD & Dillard RG (1998) Perinatal Events and the Risk Of Intraparenchymal Echodensity In Very-Low- Birthweight Neonates. *Paediatric & Perinatal Epidemiology*, 12, 408–421.
196. Goldenberg RL & Rouse DJ (1998) Prevention of premature birth. *N Engl J Med*, 339, 313–320.
197. Highman TJ, Friedman JE, Huston LP, Wong WW & Catalano PM (1998) Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*,
198. McCarthy JF, Misra DN & Roberts JM (1999) Maternal plasma leptin is increased in preeclampsia and positively correlates with fetal cord concentration. *Am J Obstet Gynecol*, 180, 731–736.
199. Yura S, Sagawa N, Mise H, Mori T, Masuzaki H, Ogawa Y & Nakao K (1998) A positive umbilical venous-arterial difference of leptin level and its rapid decline after birth. *Am J Obstet Gynecol*, 178, 926–930.
200. Geary M, Pringle PJ, Persaud M, Wilshin J, Hindmarsh PC, Rodeck CH & Brook CG (1999) Leptin concentrations in maternal serum and cord blood: relationship to maternal anthropometry and fetal growth [see comments]. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 106, 1054–1060.
201. Anim-Nyame N, Sooranna SR, Steer PJ & Johnson MR (2000) Longitudinal analysis of maternal plasma leptin concentrations during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Hum Reprod*, 15, 2033–2036.

202. Laivuori H, Kaaja R, Koistinen H, Karonen SL, Andersson S, Koivisto V & Ylikorkala O (2000) Leptin during and after preeclamptic or normal pregnancy: Its relation to serum insulin and insulin sensitivity. *Metabolism—Clinical and Experimental*, 49, 259–263.
203. Martinez-Abundis E, Gonzalez-Ortiz M & Pascoe-Gonzalez S (2000) Serum leptin levels and the severity of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*, 264, 71–73.
204. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Nanno H, Itoh H, Mori T, Masuzaki H, Hosoda K, Ogawa Y & Nakao K (1998) Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 3225–3229.
205. Teppa RJ, Ness RB, Crombleholme WR & Roberts JM (2000) Free leptin is increased in normal pregnancy and further increased in preeclampsia. *Metabolism—Clinical and Experimental*, 49, 1043–1048.
206. Caniggia I, Grisaru-Gravnosky S, Kuliszewsky M, Post M & Lye SJ (1999) Inhibition of TGF-beta 3 restores the invasive capability of extravillous trophoblasts in preeclamptic pregnancies. *J Clin Invest*, 103, 1641–1650.
207. Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, Gassmann M, Lye SJ, Kuliszewski M & Post M (2000) Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta(3). *J Clin Invest*, 105, 577–587.
208. Eneroth E, Remberger M, Vahne A & Ringden O (1998) Increased serum concentrations of interleukin-2 receptor in the first trimester in women who later developed severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 77, 591–593.
209. Hubel CA (1997) Oxidative stress and preeclampsia. *Fetal and Maternal Medicine Review*, 9, 73–101.
210. Landesman R, Douglas RG, Holze E. The bulbar conjunctival vascular bed in the toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1954;68:170–183.
211. Lang R, Pridjian G, Feldman G et al. Alterations in left ventricular mechanics in preeclampsia: Increased afterload or cardiomyopathy? *Am Heart J* 1991;121:1768–1775.
212. Easterling, TR, Benedetti TJ, Schmucker BC et al. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: A longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1984;150:232–236.
213. Bosio P, McKenna PJ, O’Herlihy C et al. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy—A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;94:978–984.
214. Muchnok C, Hogg JP, Granke DS. CT demonstration of resolution of hepatic lesions in HELLP syndrome: A case report. *West VA Med J* 1998;94:18–21.
215. Zissin R, Yaffe D, Fejgin M et al. Hepatic infarction in preeclampsia as part of the HELLP syndrome: CT appearance. *Abdom Imaging* 1999;24:594–596.
216. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:569–576.
217. Sheehan HL, Lynch JB. Pathology of Toxaemia of Pregnancy. London: Churchill, Livingstone, 1973.
218. Hayashi TT. The effect of Benemid on uric acid excretion in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1957;73:17–22.
219. Hayashi T. Uric acid and endogenous creatinine clearance studies in normal pregnancy and toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1956;71:859–870.
220. Pollak VE, Nettles JB. The kidney in toxemia of pregnancy: A clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine* 1960;39:469–526.
221. Widholm O, Kuhlback B. The prognosis of the fetus in relation to the serum uric acid in toxemia of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scandinav* 1964;43:137–139.
222. Conrad KP, Lindheimer DL. Renal and Cardiovascular Alterations. In: Chesley’s Hypertensive Disorders in Pregnancy, 2nd Ed. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1999, pp 287–297.
223. Alexopoulos E, Tambakoudis P, Bili H et al. Acute renal failure in pregnancy. *Renal Fail* 1993;15:609–613.
224. Port JD, Beauchamp NJ Jr. Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics* 1998;18:353–367.
225. Cunningham FG, Fernandez Co, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1291–1298.
226. Port JD, Beauchamp NJ. Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics* 1998;18:353–367.
227. Sheehan HL, Lynch JB. Pathology of Toxaemia of Pregnancy. London: Churchill, Livingstone, 1973, pp 524–553.

228. Govan ADT. The pathogenesis of eclamptic lesions. *Pathol Microbiol* 1961;24:561–575.
229. Redman WG, Bonnar J, Beilin L. Early platelet consumption in preeclampsia. *Br Med J* 1978;1:467–469.
230. Stubbs TM, Lazarchick J, Van Dorsten P et al. Evidence of accelerated platelet production and consumption in nonthrombocytopenic preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:263–265.
231. Saleh AA, Bottoms SF, Farag AM et al. Markers for endothelial injury, clotting and platelet activation in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 1992;251:105–110.
232. Kobayashi T, Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. Study of two parameters: thrombin-antithrombin III complex and D-dimers. *Gynecol Obstet Invest* 1987;24:170–178.
233. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, et al. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:137–41.
234. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery ED. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:723–8.
235. Brown MA, Buddle ML. Inadequacy of dipstick proteinuria in hypertensive pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1995; 35:366–369.
236. Bell SC, Halligan AW, Martin. A et al. The role of observer error in antenatal dipstick proteinuria analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1177–1180.
237. Boyle JA, Campbell S, Duncan AM. Serum uric acid levels in normal pregnancy with observations on the renal excretion of urate in pregnancy. *J Clin Pathol* 1966;19:501–3.
238. Chesley L, Williams L. Renal glomerular and tubular function in relation to the hyperuricemia of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1945;50:367–75.
239. Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:288–91.
240. Shuster E, Weppelman B. Plasma urate measurements and fetal outcome in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1981;12:162.
241. Livingston JC, Barton JR, Park V, et al. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 153–7.
242. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329:1463–6.
243. Chesley LC. Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978.
244. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:569–76.
245. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest* 1999;103(7):945–52.
246. Kobayashi T, Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. Study of two parameters: thrombin-antithrombin III complex and D-dimers. *Gynecol Obstet Invest* 1987;24:170–8.
247. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:307–312.
248. Ferrazzani S, Caruso A, DeCarolis S et al. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:366–371.
249. Assali NS, Douglas RA, Baird WW. Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1953;66:248–253.
250. Browne JCM, Veall N. The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1953;60:141–147.
251. Metcalfe J, Romney SL, Ramsey LH et al. Estimation of uterine blood flow in normal human pregnancy at term. *J Clin Invest* 1955;34:1632–1638.
252. Abu-Heija A. al-Chalabi H. el-Iloubani N. Abruptio placentae: risk factors and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 1998;24:141–144.
253. O’Shea TM, Dammann O. Antecedents of cerebral palsy in very low-birth weight infants. *Clin Perinatol* 2000;27:285–302.
254. Gilmour CA, Patrick TE & Roberts JM (1998) Increased umbilical cellular fibronectin concentrations are associated with a decreased prevalence of growth restriction in preeclampsia. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* (submitted).

255. Gray PH, Ocallaghan MJ, Mohay HA, Burns YR & King JF (1998) Maternal hypertension and neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Arch Dis Child*, 79, F88–F93.
256. Goldenberg RL & Rouse DJ (1998) Prevention of premature birth. *N Engl J Med*, 339, 313–320.
257. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; **104**: 1367–91.
258. Tjoa ML, Qudejans CBM, Van Vugt JMG, Blankenstein MA, Van Wijk IJ. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2004; **23**: 171–89.
259. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; **350**: 672–83.
260. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; **350**: 672–83.
261. Yu CKH, Papageorgiou AT, Parra M, Dias RP, Nicolaidis KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22**: 233–39.
262. Subtil D, Goeusse P, Houfflin-Debarge V, et al. Randomised comparison of uterine artery Doppler and aspirin (100 mg) with placebo in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere- Enfant study (part 2). *BJOG* 2003; **110**: 485–91.
263. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; **357**: 209–15.
264. Sibai BM. Prevention of preeclampsia: a big disappointment. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **179**: 1275–78.
265. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Fish oil, and other prostaglandin precursor supplementation during pregnancy for reducing preeclampsia, preterm birth, low birth weight and intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; **4**: CD003402.
266. North RA, Ferrier C, Gamble G, Fairley KF, Kincaid-Smith P. Prevention of preeclampsia with heparin and antiplatelet drugs in women with renal disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; **35**: 357–62.
267. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, et al. Low molecular weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilia. *Hypertens Pregnancy* 2001; **20**: 35–44.
268. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999; **354**: 810–16.
269. Vásconez F et al. CRECIMIENTO INTRAUTERINO EN QUITO: Variables sociales y biológicas. Facultad de Ciencias Médicas. CONACYT. Quito-1984, 32.
270. ENDEMAIN III. (Encuesta demográfica y de salud materna e infantil III). Informe general 1999. Ecuador 2000.
271. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systemic review. *Obstet Gynecol* 2003; **101**: 1319–32.
272. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **2**: CD000492.
273. Twaddle S, Harper V. An economic evaluation of daycare in the management of hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; **99**: 459-63. **F**
274. Helewa M, Heaman M, Robinson MA, Thompson L. Community- based home-care program for the management of preeclampsia: an alternative. *CMAJ* 1993; **149**: 829-34. **F**
275. Barton JR, Stanziano GJ, Sibai BM. Monitored outpatient management of mild gestational hypertension remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1994; **170**: 765-9. **F**
276. Barton JR, Stanziano GJ, Jacques DL, Bergauer NK, Sibai BM. Monitored outpatient management of mild gestational hypertension remote from term in teenage pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173**: 1865-8. **F**
277. Barton JR, Bergauer NK, Jacques DL, Coleman SK, Stanziano GJ, Sibai BM. Does advanced maternal age affect pregnancy outcome in women with mild hypertension remote from term? *Am J Obstet Gynecol* 1997; **176**: 1236-43. **F**

278. Mathews DD, Patel IR, Sengupta SM. Out-patient management of toxemia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971;78:610-9. **F**
279. Crowther CA, Bouwmeester AM, Ashurst HM. Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:13-7. **Ra**
280. Tuffnell DJ, Lilford RJ, Buchan PC, Prendiville VM, Tuffnell AJ, Holgate MP, et al. Randomised controlled trial of day care for hypertension in pregnancy. *Lancet* 1992;339:224-7. **Ra**
281. Paterson-Brown S, Robson SC, Redfern N, Walkinshaw SA, De Swiet M. Hydralazine boluses for the treatment of severe hypertension in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:409-13. **Re**
282. Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:336-8.
283. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-31.
284. Amorim MRR, Santos LC, Porto AMF, Martins LD. Risk factors for maternal death in patients with severe preeclampsia and eclampsia. *Rev Bras Saúde Materno – Infantil* 2001; 1: 37-47.
285. Uberti E, Vicoso Junior HM, Luiz P. Morbidade e Mortalidade Materna e Perinatal nos distúrbios hipertensivos da gestação. *Rev Bras Ginecol Obst* 1994; 16:81-6.
286. R. Xiao, T. K. Sorensen, M. A. Williams, D. A. Luthy. Influence of pre eclampsia on fetal growth. *The Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine* 2003;13:157– 162.
287. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S, et al. Fetal growth retardation in infants of multiparous and primiparous women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1112–18.
288. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, et al. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000;96:950–5.
289. Long PA, Abell DA, Beischer NA. Fetal growth retardation and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:13–18.
290. Moore MP, Redman CW. Case–control study of severe preeclampsia of early onset. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287.
291. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, Olson DM, Davidge S, Newburn- Cook C, et al. The impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180: 207-13.
292. Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol* 1991;18:661–82.
293. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1365–70.
294. Naeye RL. Maternal blood pressure and fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:780–7.
295. Weigel M, Narvaez M, Felix C, López A, López-Jaramillo P. Prenatal diet, nutrient intake and pregnancy outcome in urban Ecuadorian primiparas. *Arch Latinoam Nutr.* 1991;41:21.
296. Calle A. Vitaminas. En: *Nutrición durante el Embarazo*, Primera Edición. Calle A. Autor-Editor. Publicaciones Medicas, 2000. Quito, Ecuador, 2000:51-101.
297. Abad K, Carrillo S, Davila A. Evaluación del crecimiento fetal en pacientes suplementadas con hierro y ácido fólico. Tesis de Grado para Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Escuela de Graduados, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador. 1993.
298. Tera E, Escudero C, Calle A. Seroprevalence of antibodies of Chlamydia Pneumoniae, Helicobacter Pylori and Streptolysine O as a risk factor to develop preeclampsia. *Obstetric and Gynecology.* 2003;102:198-199.
299. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P: Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with preeclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2001;75:243-249.
300. Terán E, Escudero C, Vivero S, Calle A, Molina G. Plasma nitric oxide levels during normal pregnancy and preeclampsia. A follow study. *Cardiovascular Research.* Submitted.

301. Teran E, Escudero C, Vivero S, Enriquez A, Calle A. Intraplatelet levels of cGMP during normal pregnancy and preeclampsia. *Hipertension in Pregnancy*. In press.
302. Teran E, Racines M, Vivero S, Escudero C, Molina G, Calle A. Preeclampsia is associated with a decrease in plasma coenzyme Q10 levels. *Free Rad Biol Med*. 2003;35:1453-1456.
303. López-Jaramillo P, Terán E, Ringqvist A, Moya W, Rivera J, Berrazueta JR: Oxidised low-density lipoproteins and nitric oxide during normal pregnancy and preeclampsia. In: Moncada S, Toda N, Maeda H, Higgs EA, eds. *Biology of Nitric Oxide Part 6*. Portland Press:London. 1998. pp. 322.
304. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **4**: CD002076.
305. Thomas S. Bowman, MD, MPH; Howard D. Sesso, ScD, MPH; Robert J. Glynn, PhD; J. Michael Gaziano, MD, MPH. JNC 7 Category and Risk of Cardiovascular Death in Men: Are There Differences by Age?. *Am J Geriatr Cardiol*. 2005; 14 (3): 126-131. ©2005 Le Jacq Communications, Inc.