



Revista Latinoamericana de Hipertensión

ISSN: 1856-4550

latinoamericanadehipertension@gmail.com

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión

Organismo Internacional

López Mora, José

Preeclampsia-eclampsia

Revista Latinoamericana de Hipertensión, vol. 2, núm. 4, julio-agosto, 2007, pp. 117-127

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión

Caracas, Organismo Internacional

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170216979004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Preeclampsia-eclampsia

Dr. José López Mora

Profesor Asociado, Cátedra de Obstetricia. Escuela Luis Razetti. UCV. Caracas-Venezuela

Recibido: 10/05/2007

Aceptado: 14/06/2007

Resumen

Los estados hipertensivos durante el embarazo (EHE) constituyen una de las tres primeras causas de muerte materna en nuestro país. Hasta el presente permanece desconocida su causa, razón por la cual los procedimientos empleados para su predicción, prevención y manejo son en gran parte empíricos.

Entre los EHE, el síndrome de preeclampsia-eclampsia (PE-E) tiene una incidencia que oscila entre el 3 y el 12% de las gestantes, dependiendo del área geográfica y la población estudiada. Generalmente aparece durante el 3º trimestre del embarazo, y su debut más temprano se asocia a un peor pronóstico.

Debe tenerse también en cuenta que esta patología contribuye con un altísimo porcentaje de la morbi-mortalidad perinatal, así como también su relación con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares futuros en hijos de madres preeclámpicas.

En el presente trabajo se realiza una actualización de su epidemiología, modificaciones gravídicas en relación con el síndrome, y los últimos hallazgos conocidos en relación con su Etiopatogenia, a fin de ahondar sobre el problema, buscando acercarnos cada vez más a su predicción, prevención y manejo precoz una vez instaurado el cuadro, para mejorar las cifras de morbi-mortalidad materna y perinatal, entendiendo que se trata de una patología sistémica de origen multifactorial, para cuyo manejo se requiere la conformación de un equipo de salud multidisciplinario, pero además el concurso de la sociedad y el estado con el fin de optimizar las políticas sociales, económicas, educativas, ambientales, laborales, etc., de toda la población de la mayoría de nuestros países latinoamericanos.

Palabras claves: Preeclampsia - eclampsia; etiopatogenia; predicción; prevención.

Abstract

Hypertensive states during pregnancy (HSP) are one of the first three maternal causes of death in our country. We do not know the cause; thus the prediction, prevention and management are almost empiric.

Among HSP, the syndrome of preeclampsia has an incidence ranging between 3 and 12% of pregnant women, depending of the geographical and population studied.

Generally it appears during the third trimester of pregnancy and an early appearance is of reserved prognosis.

It is important to notice that this pathology contributes with high perinatal morbimortality, as well with the relation with greater risk of cardiovascular events in children of preeclamptic women.

In the present paper we updated the epidemiology, pregnant modifications in relation to the syndrome and recent findings with etiopathogenesis. The disease is of multifactorial origin and the management is multidisciplinary, in addition the health government to optimize social, economical, educative and laboral campainings.

Key words: Pre-eclampsia - eclampsia, etiopathogenesis, prediction, prevention.

Introducción

Esta dramática y alarmante enfermedad recibe su nombre del griego "relámpago" o "brotar violentamente", cuadro extremadamente grave que puede presentarse durante el embarazo, el trabajo de parto, y en ocasiones en el postparto.

El papiro de Kahun (Petrie), que data de alrededor de 1850 años a.C., parece haber contenido cierta descripción de la enfermedad¹, cuando cita un artículo de F. L. Griffith (British Medical Journal, 1893) quien interpretaba dicho papiro de la siguiente manera: “para prevenir a una mujer de morderse su lengua un día después del parto...”.

De acuerdo con Chesley², los griegos conocían ya de la existencia de la preeclampsia, manteniendo que Hipócrates (460-377 a.C.) escribió en sus aforismos acerca del cuadro. Sin embargo, Adams³, en su traducción dice: “resulta fatal para una mujer en estado de gestación si ella convulsiona con cualquier enfermedad aguda”, lo cual amplía su relación no solo a la eclampsia.

Sostiene también Chesley² que Galeno, en el siglo II d. C., estaba de acuerdo con Hipócrates y comentaba que la epilepsia, apoplejía, convulsiones y tétanos, eran también mortales.

La literatura sobre la Eclampsia(E) comienza realmente con el advenimiento de las matronas varones en Francia (siglo XVII).

La preeclampsia (PE) no fue diferenciada de la epilepsia hasta 1739 por Sauveges. Demanet, en 1797, encontró anasarca en 6 pacientes eclámpicas. Lever y Simpson en 1843 encontraron proteinuria en pacientes eclámpicas (desaparecía en el posparto). Entre 1837-1867 la mortalidad materna por esa causa era del 30%, y a finales del siglo XIX se ubicaba en 24% (efecto de los anestésicos y la sedación con narcóticos).

Los índices de mortalidad materna han sido utilizados durante largo tiempo para la evaluación de la eficacia de los cuidados prenatales.

A principios del siglo XX esos índices se situaban en Europa y en América alrededor de 5 muertes por cada 100.000 nacimientos. Entre 1901 y 1905, en el Reino Unido era de 5,6, similar al de Australia. En EU fluctuó entre 7 y 9 por 1000, cifra muy elevada, similar a la del siglo XIX, razón por la cual se investigó su causa, encontrándose que era menor entre la población bien alimentada, multiparas que vivían en zonas rurales, a diferencias de las que lo hacían en ciudades y eran atendidas en hospitales, siendo ello prevenible hasta en dos tercios de los casos, y atribuible a falla en los cuidados prenatales y de un manejo inadecuado de la

atención del parto, razón por la cual, a partir de 1930, hubo gran interés en proporcionar mejor educación y formación de los profesionales sanitarios implicados en la atención de las gestantes.

La introducción de los cuidados prenatales se le atribuye a J. W. Ballantyne, en el Royal Maternity y Simpson Memorial Hospital de Edinburgh, en 1901.

La identificación de la patología prenatal y el diagnóstico precoz de la preeclampsia tuvo gran impacto sobre la mortalidad materna. Aunque se sabía de la existencia de la PE-E desde siglos atrás, fue John Charles Weaver Lever, en 1811 quien descubrió que la proteinuria se asociaba al cuadro. Alexander Henri Pillet, patólogo francés, fue quien demostró la relación existente entre eclampsia y cambios hepáticos hacia finales del siglo XIX. Los controles tensionales solo eran esporádicamente realizados incluso en 1915, razón por la cual el diagnóstico de la enfermedad era realizado tardíamente, alcanzándose las cifras de mortalidad hasta el 40%.

En la actualidad un 6-8% de los embarazos se ven complicados con estados hipertensivos, y aproximadamente un tercio de estas mujeres son finalmente diagnosticadas de PE.

Los estados hipertensivos constituyen una importante causa de morbi-mortalidad materna y perinatal; son responsables de un 15% de las muertes maternas y la primera causa de mortalidad fetal. Es necesario un abordaje multidisciplinario para el correcto manejo de estas pacientes.

La incidencia de PE es de un 3-12%, dependiendo del área geográfica y la población estudiada. Normalmente aparece durante el tercer trimestre del embarazo; un debut más temprano se asocia a un peor pronóstico.

En nuestro país constituye una de las tres primeras causas de mortalidad materna.

En una encuesta global realizada por la OMS entre 2004-2005 en Latinoamérica y África fueron encontrados los siguientes datos dependiendo de las variables:

| Variables | Región | |
|--|-----------------|----------------|
| | Latino América | África |
| Hipertensión | 99/16096(0.62) | 37/9162(0.40) |
| Crónica | | |
| PreEclampsia | 603/16097(3.75) | 197/9163(2.15) |
| Eclampsia | 23/16097(0.14) | 27/9162(0.29) |
| Preeclampsia/Eclampsia (indicación de Inducción) | 100/1513(6.61) | 35/339(10.32) |
| Preeclampsia/Eclampsia (indicación de Cesárea) | 498/5271(9.45) | 81/912(8.88) |

Países: Brasil, Nicaragua, Cuba, Perú, Paraguay, Ecuador, Argentina y Ecuador por Latino América; Argelia, Angola, Nigeria, Uganda, Nigeria y Kenya por África. Disponible en www.gfmer.ch/Educacion_medica_Es/Pdf/vienna

En países desarrollados la preeclampsia es rara, afectando alrededor de 1 de cada 2.000 partos, mientras en los países en desarrollo esta cifra variará desde 1 en 100 a uno en 1.700^{4,5}.

De 600.000 mujeres que mueren mundialmente cada año por causas relacionadas con la preeclampsia, un 99% ocurren en los países en desarrollo, y la preeclampsia y la eclampsia son probablemente responsables directas de más de 50.000 de estas muertes^{5,6,7}. Según la OMS (2004), en todo el mundo cada año:

- Más de 4.000.000 de mujeres desarrollarán PE
- Cerca de 100.000 mujeres presentarán convulsiones eclámpicas
- Más del 90 % de esos casos ocurrirán en países en desarrollo

Habrà de tenerse en cuenta que la patología en estudio contribuye además con un altísimo porcentaje de la morbilidad perinatal. Es reconocida la relevancia sobre el futuro de los hijos de madres preeclámpicas, quienes tienen un mayor riesgo de bajo peso al nacer, con las consecuencias que de ello derivan, así como futuro incremento de eventos cardiovasculares⁸.

En relación al futuro materno, Smith et al⁹ encontraron mayor riesgo de hospitalizaciones y muertes por enfermedad cardíaca isquémica entre las PE que tuvieron hijos de bajo peso.

Wilson et al¹⁰, examinando la relación entre PE y riesgo de HTA y hemorragia cerebral, encontraron incremento de ambas, con aumento del riesgo relativo de 3,59 del accidente cerebrovascular.

Bar et al¹¹, siguiendo un grupo de embarazadas PE, y comparándolas con gestantes de evolución normal, encontraron que 2 a 4 meses después del parto, 2/3 de las PE presentaban microalbuminuria. Roest et al¹², sugieren que la microalbuminuria en postmenopáusicas constituye un factor de riesgo cardiovascular.

Según López Llera¹³, "El análisis estadístico de la PE-E en nuestro medio es difícil por varios factores, entre los que resaltan el registro inadecuado de los casos, las diferencias de criterio diagnóstico entre hospitales, información incompleta o subregistro, y falta de uniformidad en los tratamientos utilizados; además de que el número de casos de PE-E ha aumentado en los últimos años no solo por crecimiento poblacional, sino también porque el problema está más presente en la conciencia del médico, propiciándose así un mayor número de internamientos. Con esto, el punto crucial es el grado de enfermedad con que llega la paciente, ya que por lo mismo es difícil determinar hasta dónde es reversible. No obstante queda la impresión que el índice de morbilidad no ha mejorado, y que no existe un consenso en cuanto a medidas de prevención, detección temprana y tratamiento oportuno".

Las adaptaciones cardiovasculares durante la gestación son requeridas para el logro de un adecuado aporte de oxígeno (O₂) y nutrientes a la placenta, y a su través, al feto. Estos cambios incluyen aumento de la volemia y el gasto cardíaco, y reducción de la resistencia vascular periférica, lo cual se correlaciona con un incremento en la producción de óxido nítrico (ON), al parecer debido al aumento del estrés de fricción y de los niveles circulantes de hormonas sexuales que ocurre durante el embarazo.

En algunas mujeres, la compensación a las variaciones fisiológicas del embarazo se resquebraja y ocurre la enfermedad multisistémica severa que los ginecoobstetras, nefrólogos, inmunólogos, cardiólogos, entre otros, conocemos como preeclampsia¹⁴.

Endotelio

Conocido es que el endotelio constituye un tejido complejo y dinámico que ejerce importantes funciones en la pared vascular. Se le considera un órgano multifuncional que responde a estímulos muy disímiles: metabólicos, nerviosos, inmunológicos y mecánicos. Su funcionamiento depende de la integridad de sus células, de la interconexión entre ellas, y de la adecuada producción que realice de sustancias vasoactivas, elementos que le permiten desempeñar importante papel en variados procesos fisiológicos, tales como: interacción con las células blancas de la sangre, coagulación, fibrinólisis, agregación plaquetaria, angiogénesis, regulación del tono vascular, etc.

La realización de sus funciones la hace a través de la síntesis y liberación de sustancias paracrinas y autocrinas, tales como: prostaciclina, ON, factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF, por sus siglas en inglés), además de las endotelinas, y se pueden sintetizar en las siguientes actividades¹⁵.

- Actuando como barrera macromolecular
- Proporcionando una superficie tromboresistente y fibrinolítica
- Regulando la función del músculo liso, para el mantenimiento del tono vascular y la PA
- Actuando como órgano antiaterogénico

Varios estudios han demostrado que en pacientes con HTA esencial se observa alteración de la función vasodilatadora del endotelio en relación con disminución de la bioactividad del ON, lo cual lleva a aumento de la resistencia vascular periférica, y por ende a HTA¹⁶.



a iniciado el siglo XXI, continuamos desconociendo la etiología de la PE. Por los nuevos avances en la fisiopatología del proceso se ha llegado a la conclusión de que la denominación de Hipertensión Inducida por el Embarazo (HIE) usada durante la década anterior, no se ajusta a la realidad clínica.

Es bien sabido que la HTA es un signo importante del cuadro, al parecer consecuencia y no causa del mismo, considerándose que su papel es el de compensar la disminución del flujo placentario debido a la ausencia de los cambios que se suceden en el lecho vascular útero-placentario durante el embarazo normal¹⁷.

La PE ha sido definida como la “enfermedad de las teorías”, debido a que hasta la actualidad ninguna de las propuestas ha podido explicar totalmente su origen y desarrollo.

Si bien la etiología de la PE permanece desconocida, en los últimos años se ha avanzado bastante en el conocimiento de los diferentes mecanismos involucrados en el proceso. Los descubiertos hasta el presente tienen como denominador común la disfunción endotelial (DE), entendida ésta como la pérdida de la capacidad del endotelio para modular el comportamiento fisiológico del lecho vascular, lo cual daría explicación a las distintas manifestaciones clínicas multiorgánicas que caracterizan la enfermedad.

El endotelio, funcionante o disfuncionante, ya sea en la vasculatura materna, de la placenta, o de ambos territorios, constituye elemento primordial en la determinación del curso fisiológico del embarazo, o en su desarrollo en condiciones de isquemia-hipoxia, con manifestaciones de PE, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), y parto pretérmino (PP)¹⁸.

En la PE, las investigaciones actuales se orientan hacia la aclaratoria de cuál es la causa de la DE, centrándose la atención hacia la isquemia placentaria, el estrés oxidativo, la inadaptabilidad inmunológica, y los factores genéticos.

Numerosos hallazgos han sido encontrados y demostrados de manera constante en las pacientes PE, como la invasión citotrofoblástica endovascular insuficiente a las arterias espirales, la exagerada respuesta inflamatoria y la inadecuada activación de las células endoteliales, pero los mecanismos generadores de estos procesos permanecen hasta el presente desconocidos.

Hasta ahora, los mecanismos envueltos en la génesis de las modificaciones gravídicas cardiovasculares alteradas durante el síndrome de PE-E no están totalmente aclarados, pero se ha avanzado en los últimos años en el estudio de una serie de alteraciones que se correlacionan con dicho proceso. Así, ha sido demostrada baja concentración de calcio iónico sérico, lo cual ha sido atribuido a baja ingesta o inadecuada absorción intestinal del mineral¹⁹.

También se ha reportado hipocalciuria en la embarazada PE²⁰.

Igualmente ha sido evidenciado que la PE es un cuadro que cursa con alteraciones de la placentación, las cuales se instauran desde etapas precoces de la gestación (1° trimestre), caracterizadas por la persistencia de la forma proliferativa del trofoblasto y la falta de cambio a una forma invasiva endovascular a nivel de las arterias espirales en su lecho decidual y luego intramiometrial, con conservación de la alta resistencia que genera incremento de la presión e hipoxia, lo cual se ha demostrado morfológicamente por endoteliosis placentaria, depósitos grasos similares a ateromas, y conservación de características vasculares similares a las preembarazo.

Incremento de óxido nítrico sintasa (NOS por sus siglas en inglés) en tejido placentario; de nitritos y nitratos en líquido amniótico y plasma o suero de algunas preeclámpsicas, sugiere que el aumento de ON pudiera ser un mecanismo compensatorio más que un factor etiológico del cuadro¹⁵.

En el síndrome de PE-E también ha sido involucrada la hiperhomocisteinemia (HHC), la cual se presenta en mujeres portadoras de una mutación del gen que codifica la enzima Cistación β sintetasa (β CS), quienes presentan retardo mental precoz, luxación del cristalino, osteoporosis y escoliosis, trombosis y arterioesclerosis, y muestran niveles plasmáticos de homocisteína (HC) $>100 \mu\text{mol/L}$, y tasas de mortalidad del 50 % antes de los 30 años de edad²¹.

La HHC se presenta debido a déficit nutricional o metabólico de las vitaminas B_6 y B_{12} ; ácido fólico, y de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), flavoproteína que interviene en la remetilación de la HC. Esta se encarga de catalizar la reducción de la 5, 10 metilene-tetrahidrofolato (5,10 MTHF) a 5, metilene-tetrahidrofolato (5, MTHF), la forma más importante de folatos en el organismo, que actúa como cofactor donante de metilos para la remetilación de HC a metionina, lo cual es catalizado por la enzima metionina sintasa, y es dependiente de la Vit. B_{12} ²².

Al disminuir este cofactor, por déficit o alteración de la MTHFR, no se realiza la reacción de metilación de la HC, lo cual ocasiona aumento de su concentración plasmática, es decir, HHC.

Últimamente se ha definido la HHC como un factor de riesgo vascular independiente, asociándose a trombosis venosa profunda (TVP), arterioesclerosis, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular, describiéndose también su correlación con pérdidas gestacionales recurrentes, desprendimiento prematuro de placenta (DPP) y PE^{23,24}.

Entre los hallazgos encontrados en las investigaciones inmunológicas en relación con la PE, sobresalen los que relacionan la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), con la presentación temprana y con graves complicaciones de la enfermedad²⁵.

En las preeclámpsicas, al igual que en las gestantes afectas de infecciones diversas, se observa exceso de citoquinas proinflamatorias. Cuando fue instaurada antibioticoterapia en las pacientes con infecciones vaginales subclínicas y en infecciones del tracto urinario (ITU) se observó una disminución significativa (64,7%) de la tasa de PE esperada²⁶ lo que llevó a la hipótesis de que las infecciones subclínicas crónicas pueden aumentar la concentración de citoquinas proinflamatorias maternas capaces de afectar la función endotelial al crear un desbalance de ON/O_2 , con producción aumentada de radical libre peroxinitrito (ONNO), que es un poderoso oxidante, lo cual determinaría el posterior desarrollo de la enfermedad.

Un estudio elaborado por el Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer del Hospital Clínico de Barcelona y publicado en la revista científica AIDS ha demostrado que las mujeres embarazadas infectadas por el VIH tienen un riesgo ocho veces superior de sufrir preeclampsia y muerte fetal que las gestantes no infectadas. El riesgo aumenta cuanto mayor es el tiempo de infección y el de tratamiento con antirretrovirales previo a la gestación. En razón de tal circunstancia, se estima que toda gestante VIH + debe vigilarse de tal manera de poder realizarse un diagnóstico precoz de PE, a fin de evitar posibles complicaciones materno fetales.

También han sido involucrados en la fisiopatología de la PE-E innumerables compuestos, entre los cuales podríamos enumerar el Na, K, Mg, Zn, Se, y en la actualidad se evalúan en nuestro medio: "Actividades ATPásicas de Na y K en membranas plasmáticas de sincitiotrofoblasto en placentas de PE"; "Variaciones en los contenidos de calcio y magnesio en membranas plasmáticas y su posible relación con la disminución de la actividad ATPásica de calcio en fantasmas de glóbulos rojos de gestantes preeclámpsicas"; y "Efecto de las hormonas tiroideas sobre la actividad de la ATPasa de Na, K de células del sincitiotrofoblasto" estos tres últimos trabajos tesis de grado de maestrías (2) y doctorado (1) UCV-IVIC.

Referente al estrés oxidativo, entendido éste como aquella situación en la que las células están expuestas a un ambiente prooxidante y los mecanismos de-

fensivos antioxidantes son sobrepasados, de forma que se llega a afectar el estado redox (reacción de transferencia de electrones) celular. Para que exista una reacción redox (reacción de reducción-oxidación) en el sistema debe haber una especie que ceda electrones y otra especie que los acepte.

En los sistemas biológicos los elementos prooxidantes provienen en su mayoría del oxígeno, siendo denominados genéricamente especies reactivas de oxígeno (ROS).

Como ROS se incluyen a los radicales libres de oxígeno y a otros compuestos de oxígeno que, si bien no pueden catalogarse químicamente como radicales libres, son altamente prooxidantes y capaces de generar radicales libres durante su metabolismo. Un radical libre se puede definir como aquella especie química que posee un electrón desapareado. Esta situación le confiere una alta capacidad de reacción, prácticamente con cualquier principio activo, lo que también condiciona su corta existencia.

El radical libre que suele generar la existencia de las demás ROS es el anión superóxido. Su origen en la célula se sitúa en la mitocondria y en las membranas celulares. A partir del anión superóxido se forman el resto de ROS, destacando el peróxido de hidrógeno, peroxinitrito, hipoclorito y cloraminas, así como los radicales hidroxilo y dióxido de nitrógeno. Ante estos productos tan reactivos el organismo dispone de sistemas defensivos antioxidantes endógenos, con características enzimáticas o no.

Bioquímicamente en la PE se ha demostrado incremento en la producción de ROS; disminución de la actividad de citocromo C oxidasa a nivel mitocondrial; aumento del activador del plasminógeno tipo 2; alteración de la producción del ON, y disminución de antioxidantes en el tejido placentario, y funcionalmente se ha evidenciado aumento de apoptosis en células placentarias; reacciones inmunológicas contra el trofoblasto; alteración en la diferenciación trofoblástica; disminución del número de arterias espirales invadidas e incremento de la respuesta a la angiotensina II de los vasos deciduales.

A pesar de que los casos de PE son esporádicos, es aceptado que factores genéticos juegan papel importante en su génesis. No obstante, su forma de herencia no sigue los modelos clásicos de herencia mendeliana.

Muchas investigaciones coinciden en que su origen se relaciona con la interacción entre factores genéticos y ambientales. Por esta razón, múltiples estudios han explorado los factores genéticos, tratando de identificar regiones cromosómicas y genes candidatos, cuyas variantes se relacionen con una mayor susceptibilidad a la enfermedad.

Inicialmente, algunos investigadores propusieron que la susceptibilidad podría ser heredada por un

gen único materno, autosómico recesivo, o por un gen dominante con penetrancia incompleta^{27,28}.

Múltiples investigaciones han demostrado que la enfermedad se presenta con agregación familiar, lo cual sustenta la evidencia de que tiene un componente genético importante^{29,27,30}.

Posteriormente se postuló que la susceptibilidad a la preeclampsia estaba condicionada por interacciones complejas entre dos o más genes maternos con factores ambientales, genotipos fetales y genotipos paternos (vía feto)³¹.

Al reconocerse que la preeclampsia no está influenciada por un modelo genético materno exclusivo, se ha tratado de dilucidar el impacto de los genes fetales, encontrando que tanto madre como feto contribuyen igualmente al riesgo de preeclampsia; en este sentido, la contribución fetal estaría afectada también por genes paternos.

Seguimiento de familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes PE ha demostrado que tienen 4 a 5 veces mayor riesgo de presentar la enfermedad, al igual que las de 2° presentan un incremento de riesgo de 2 a 3 veces, cuando se les compara con la población general^{32,33}.

Este tipo de predisposición familiar apoya la definición de PE como enfermedad compleja, donde los factores genéticos que contribuyen a su origen son múltiples, interactuando dos o más genes entre sí, herencia poligénica; o interactuando dos o más genes con diferentes factores medio ambientales, herencia multifactorial; donde la heterogenicidad genética del individuo determina distintas respuestas ante un factor externo.

S

egún el Séptimo Informe del Joint National Committee sobre Prevención, Detección y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC VII)³⁴, la clasificación aceptada actualmente para su estudio en adultos es la siguiente. Tabla 1

Tabla 1. Clasificación de la PA en adultos

| CLASIFICACION PA | PAS (mmHg) | PAD (mmHg) |
|------------------|------------|------------|
| NORMAL | < 120 | y < 80 |
| Prehipertensión | 120-139 | ó 80-89 |
| HTA: Estadio 1 | 140-159 | ó 90-99 |
| HTA: Estadio 2 | > 160 | ó > 100 |

El Consenso Latinoamericano sobre Hipertensión Arterial, elaborado dentro del marco de recomendaciones del Comité Nacional Conjunto de Estados Unidos (US Joint National Committee, JNC) y la OMS-SIH, establece la siguiente Clasificación de la Hipertensión en el Embarazo Tabla 2³⁵.

Tabla 2. Clasificación de la hta en el embarazo

| Categoría | PA≥140/90 Antes de 20 s | PA≥140/90 Después de 20s | Proteinuria | Pronóstico | Normotensa luego 12s del parto |
|------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------|------------|-----------------------------------|
| HTA Crónica | Presente | Presente | Ausente | Según PA | Ausente |
| HTA Gestacional | Ausente | Presente | Ausente | Bueno | Presente |
| Preeclampsia | Ausente | Presente | Presente | Malo | Presente |
| PE + HTA Crónica | Presente | Presente | Presente | Malo | Ausente |

Definiciones

HTA Crónica (HTA Cr.)

HTA de aparición previa al embarazo, o antes de la semana 20, o que persista después de las 6 semanas del parto. No se acompaña habitualmente de proteinuria, a menos que sea complicación de nefropatía.

HTA Gestacional (HTAG)

HTA de aparición posterior a las 20 semanas de gestación, con normalización durante las primeras 6 semanas del postparto, que no se acompaña de proteinuria.

Preeclampsia (PE)

Trastorno multisistémico específico del embarazo humano, de etiología desconocida hasta el presente, caracterizado por el desarrollo de hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg, paciente sentada, en reposo previo de al menos 5 minutos, y repetida al menos en dos oportunidades con intervalo mínimo de 4 horas) y proteinuria (>300 mg /24 horas o $\geq 2+$ en muestra obtenida del chorro del medio, sin infección de vías urinarias), de aparición después de las 20 semanas de gestación.

Al parecer, se trata de una enfermedad de la placenta, debido a que se le observa también en embarazos donde hay trofoblasto sin tejido fetal (molas completas).

Hasta el presente a la PE se le sigue clasificando en Leve y Severa, aún cuando pensamos que ello conlleva a exceso de confianza en el manejo de la "leve", la cual puede pasar directamente a eclampsia (E), o a su complicación más temida, el Síndrome de Hellp, como veremos posteriormente.

La PE severa (PES) se caracteriza por presentar uno de los siguientes signos:

- AS >160 mmHg y/o PAD >110 mmHg
- Proteinuria >5 g/24 h, aún cuando algunos la consideran >3 g/24 h; oliguria <500 cc/24 h y elevación de la creatinina plasmática
- Edema agudo pulmonar
- Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

- Oligoamnios
- Alteración del funcionalismo hepático
- Dolor epigástrico o en hipocondrio derecho, debido a distensión de la cápsula de Glisson
- Trombocitopenia
- S. de Hellp

A pesar de que la PA es usada para el diagnóstico e índice de la progresión del cuadro clínico, se considera que la sintomatología, proteinuria, hallazgos de laboratorio y la presencia de disfunción orgánica, constituyen importantes indicadores de ello. Así mismo, pensamos que la sola buena evolución de las cifras tensionales no son garantía de buen pronóstico materno fetal, razón por la cual en ningún momento debe descuidarse la atención de la paciente.

Eclampsia

Se define como tal la aparición de convulsiones y/o coma en una mujer con gestación de más de 20 semanas de evolución con, o incluso sin clínica de PE, cuando aquellas no obedecen a otra causa. Se le considera una complicación de la PE.

HTA Cr. con PE sobreañadida (HTACr + PE)

HTA de aparición antes de las 20 semanas de gestación y/o persistencia de ella luego de las 6 semanas del postparto, o incremento brusco de ella a partir de esa edad gestacional, con presencia de proteinuria patológica.

Proteinuria

Definida como más de 300mg/día. Al reducir presión oncótica capilar puede favorecer la aparición de edemas.

Edemas

Definidos como acúmulo generalizado de líquidos luego de reposo durante 12 horas, o aumento de peso > 2,27 K/semana. Es un hallazgo común pero no incluido como criterio diagnóstico de PE.

El término de Hipertensión Inducida por el Embarazo (HIE) quedó abolido, debido a que se considera la HTA como una de las múltiples manifestaciones sistémicas de la PE-E, más no la única, lo cual señala el término de HIE, y además no se ajusta a la realidad clínica.

Así, es conocido que la HTA es un signo importante del cuadro, pero probable consecuencia y no causa del mismo, y pareciera que su papel es el de compensar la disminución del flujo placentario, debido a la ausencia de los cambios que se suceden en el lecho vascular útero-placentario durante el embarazo normal³⁶.

Factores de riesgo (FR) de PE

Actualmente se considera la PE, más que como una enfermedad, un síndrome, cuyo origen, aún no bien determinado, se atribuye a diferentes causas. Para una mejor comprensión, sus factores de riesgo se clasifican en³⁷:

- Genéticos o Hereditarios
 - Antecedentes personales de PE
 - Historia familiar de PE
- Maternos
 - Edad avanzada
 - Obesidad/Diabetes
 - Tabaquismo
 - Estrés/Trabajo forzado
 - Vasculopatías y nefropatías
 - Anticuerpos antifosfolípidos
 - Déficit de proteína S
 - Actividad de la proteína C
 - Hiperhomocisteinemia
- Inmunológicos
 - Tiempo de exposición al semen
 - Primiparidad
 - Adolescencia
 - Interciesis
 - Embarazos por inseminación artificial
 - Embarazos por donación de ovocitos
 - Padres de embarazos con PE
- Factores asociados a la gestación
 - Embarazo múltiple
 - Infección urinaria
 - Anomalías congénitas
 - Enfermedad trofoblástica

La mayoría de los factores de riesgo enumerados actúan como factores etiopatogénicos, razón por la cual no insistiremos más al respecto.

Muchos de ellos también constituyen FR de otras enfermedades endoteliales como la aterosclerosis y las complicaciones tardías de la diabetes mellitus (DM), al igual que se describe un menor riesgo de ellas en mujeres que no han presentado PE³⁸.

En cuanto a la edad materna, se ha vinculado la enfermedad con <25 y >35 años, y con la paridad, pero actualmente se establece una mayor relación con la duración de la cohabitación sexual previa como factor de riesgo importante³⁹.

El tabaquismo es considerado como factor vinculado con decremento en la incidencia de la PE. Se ha descrito una asociación protectora entre el tabaquismo y la PE, debido quizá a la actividad antioxidante.

El consumo del tabaco ocasiona efectos dañinos en muchos aspectos de la salud reproductiva de las mujeres y los hombres. Se ha asociado con placenta previa, desprendimiento prematuro normo placentario, embarazo ectópico y ruptura prematura de membranas, así como el ya descrito efecto protector de PE. Estos efectos se han tratado de explicar mediante varias teorías:

- El volumen plasmático se expande menos en embarazadas fumadoras que en no fumadoras⁴⁰.

- El tiocianato que se encuentra en el humo del tabaco tiene efecto hipotensor⁴¹.

Factores predictivos (FP)

Han sido propuestos numerosos indicadores implicados en los cambios anatomopatológicos y en la fisiopatología de la PE, destinados a vaticinar su aparición posterior.

Hasta el presente no existe una prueba clínicamente útil, ni fieles indicadores bioquímicos y biofísicos para predecir su desarrollo. Es promisorio combinar marcadores de insuficiencia placentaria y de función endotelial, y los niveles séricos o urinarios del factor de crecimiento placentario (PIGF y sFlt-1) en el primer trimestre. Tan o más importante es la historia clínica personal y familiar de hipertensión.

Hasta el presente han sido planteados numerosos indicadores clínicos, bioquímicos y biofísicos para vaticinar la PE durante las etapas precoces del embarazo, sin que se haya conseguido alguna prueba única de tamizaje que sea confiable, válida y económica⁴².

Se ha intentado identificar alteraciones capaces de predecir la placentación inadecuada, disminución de la perfusión, disfunción de las células endoteliales y activación de la coagulación, pero casi todos los intentos han resultado de baja sensibilidad para el pronóstico de la enfermedad.

Entre la metodología empleada que haya dado mejor resultado se encuentra la ecografía Doppler de las arterias uterinas entre las semanas 12 y 22; la detección temprana de signos de estrés oxidativo entre las 13 y las 21, y la disfunción endotelial desde edades precoces del embarazo.

En la actualidad evaluamos en nuestro servicio, como predictor de PE durante el final del 1º e inicios del 2º trimestre, la hiperemia reactiva en la arteria braquial de madres para el momento normales, lo cual ha sido estudiado en relación con la afección endotelial en hipertensos, con buenos resultados como predictor⁴³.

Igualmente hemos comparado la proteinuria en 24 horas vs la misma en 12 horas nocturnas, encontrando una muy buena correlación entre ambas⁴⁴.

Algunos trabajos sugieren que la hiperuricemia participa en el desarrollo de la hipertensión y del síndrome preeclámpico⁴⁵.

Se debe principalmente a la disminución de la excreción renal por disminución de la filtración glomerular⁴⁶.

Así mismo puede haber una producción excesiva de ácido úrico por la placenta isquémica⁴⁷.

Está bien definido que la concentración de ácido úrico constituye un marcador importante en pacientes con preeclampsia, pero es poco probable que tenga uso considerable como predictor de la enfermedad, pareciendo que se correlaciona es con la evolución del cuadro^{48,49}.

Igualmente se ha propuesto como FP la infusión de Angiotensina II, difícil de realizar en la práctica clínica; la prueba de la rotación, con un valor predictivo positivo del 33%; las alteraciones del metabolismo del Ca, con sensibilidad para la predicción de PE del 88% y valor predictivo positivo del 32%; la excreción de calcitriol, con valor predictivo positivo no confirmado⁵⁰; los niveles plasmáticos de fibronectina, con baja sensibilidad (69%) y de valor predictivo positivo (12%).

Así mismo, la trombocitopenia y las anomalías de la función plaquetaria (agregación), como test de activación de la coagulación, han sido planteados como posibles buenos indicadores de la DE; algunos indicadores de estrés oxidativo, como la peroxidación de lípidos malondialdehídicos, diferentes prooxidantes o potenciadores de prooxidantes como hierro; homocisteína; lípidos sanguíneos como triglicéridos, ácidos grasos libres y lipoproteínas, y antioxidantes como el ácido ascórbico y la vitamina E han sido evaluados también como tales.

Algunos péptidos placentarios como la hormona liberadora de corticotrofina, la gonadotropina coriónica, la activina A y la inhibina A, al parecer, pudieran ser buenos indicadores predictivos del síndrome PE⁵¹.

Complicaciones

Las complicaciones del síndrome de PE se presentan con mayor frecuencia en su forma grave, lo cual no descarta que en la catalogada como leve no puedan aparecer. Es así como hemos visto en la práctica diaria gestantes convulsionando con una PA $\leq 140/90$ mm Hg., desencadenando posteriormente el cuadro típico de una eclampsia, o en ocasiones de un S. HELLP.

Para una mejor comprensión, desde el punto de vista didáctico, podríamos clasificarlas en:

- Maternas
 - Eclampsia
 - Síndrome de HELLP
 - DPPNI
 - Insuficiencia renal
 - Rotura hepática
 - CID
 - Hipertensión crónica (secuela)
- Fetales
 - RCI
 - Sufrimiento fetal
 - Óbito
 - Inmadurez, prematuridad

Brevemente trataremos en forma sucinta las complicaciones más graves, causas de alta morbilidad materna y perinatal.

Eclampsia

Como tal se denomina la PE que se complica con convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Aparece casi siempre precedida por el cuadro sindrómico de la PE, aproximadamente en un 50-60% durante el embarazo, generalmente durante el último tercio del 3º trimestre, siendo de peor pronóstico en edades gestacionales precoces; un 15 a 20% durante el trabajo de parto y el resto durante el puerperio inmediato, aún cuando se describen casos de aparición hasta el 10º día del puerperio.

Aún cuando su patogenia no está del todo aclarada, se cree debida a hipoxia cerebral severa y/o a pequeñas hemorragias peri capilares cerebrales producidas como consecuencia del severo vaso espasmo que ocurre en la PE, o a encefalopatía hipertensiva con hiperperusión, edema vasógeno y daño endotelial⁵².

Constituye uno de los cuadros más graves de la patología obstétrica, y produce una alta tasa de mortalidad materna debida generalmente a hemorragia cerebral.

El ataque eclámpico se antecede generalmente de epigastralgia, cambios de carácter, cefalea intensa, e incremento notable de las cifras tensionales.

Luego del estado convulsivo se establece un estado de obnubilación o coma, premonitorio de nuevas convulsiones o muerte. En ocasiones la paciente queda posteriormente con amaurosis.

Anteriormente se le consideraba como etapa siguiente de la PE, de allí su nombre, pero hoy se sabe que las convulsiones constituyen una de las manifestaciones clínicas de la PES.

El diagnóstico diferencial de las convulsiones eclámpicas hay que plantearlo con las siguientes entidades: Epilepsia; encefalitis; meningitis; tumor cerebral; cisticercosis; ruptura de aneurisma intracraneano; intoxicaciones medicamentosas, etc.

Respecto a su pronóstico, se ha descrito la ocurrencia de complicaciones maternas hasta en el 70% de las eclámpicas, tales como: CID, insuficiencia renal aguda, rotura hepática, lesión hepatocelular, hemorragia intracerebral, isquemia cerebral, paro cardiorrespiratorio, neumonitis por aspiración, edema pulmonar agudo. La tasa de mortalidad materna oscila entre 0 y 13.9%, y en un subgrupo de gestantes con eclampsia antes de las 28 semanas alcanzó el 22%. Estas altas tasas de mortalidad bajan significativamente con una atención prenatal precoz, regular y de buena calidad, y, por supuesto en un medio apropiado.

Síndrome HELLP

Complicación grave de la PE descrita inicialmente por Pritchard en 1954⁵², aún cuando el nombre de HELLP fue dado por Weinstein en 1982⁵⁴.

Su nombre está dado por el acrónimo formado por las iniciales en inglés de los datos de laboratorio que lo caracterizan: Hemolysis, Elevated Liver function tests and Low Platelets count.

Se ha descrito la presencia de una de las anomalías descritas en el 6% de las PES (generalmente alteraciones de la función hepática o trombocitopenia); 12% de dos de ellas y alrededor del 10% de tres⁵⁵.

Los criterios de laboratorio para su diagnóstico más utilizados⁵⁵ son:

- Hemólisis, determinada por la presencia de esquistocitos en sangre periférica
- Bilirrubinemia total > 1.2 mg/dl
- Aumento de enzimas hepáticas: Aminotransferasa de aspartato > 70 U/L; LDH > 600 U/L
- Trombocitopenia < 100.000 / mm³

Con base a estos criterios, los investigadores de Memphis⁵⁶, han propuesto su clasificación en completo y parcial o incompleto, según presentara todos los criterios descritos anteriormente (completo) o con al menos uno de ellos (parcial). A esta se le conoce como clasificación de Tennessee.

Martin y colaboradores⁵⁶, lo clasifican en tres clases:

Clase 1, con trombocitopenia $\leq 50.000 / \text{mm}^3$

Clase 2, trombocitopenia entre >50.000 y $\leq 100.000 / \text{mm}^3$

Clase 3, trombocitopenia > 100.000 y $\leq 150.000 / \text{mm}^3$

Es conocida como clasificación de Mississippi.

La presencia del S. HELLP está asociada a un mayor riesgo de muerte materna (1%) y aumento de morbilidad materna: edema pulmonar agudo (8%); insuficiencia renal aguda (3%); CID (15%); desprendimiento prematuro normo placentario, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, sepsis, etc. El riesgo de recurrencia en embarazos posteriores ha sido descrita entre un 3 a un 27%. El riesgo global de complicaciones en el S. HELLP oscila entre el 19 y el 43%⁵⁸.

Referencias

1. Menascha I. Geburtshilfe bei den alten Aegypten. Arch. Gynaekol. 131, 425-61. 1927
2. Chesley LC. A short history of preeclampsia. Obstet Gynecol, 74; 599. 1943
3. Adams F. Hippocrates Writings translated. In Encyclopaedia Britannica, 137-8. Chicago, 1952
4. Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Institute of Health National Heart, Lung, and Blood. Institute National High Blood Pressure Education Program; 2000.

5. Sánchez Padrón A, Sánchez Valdivia A, Bello Vega M, et al. Enfermedad hipertensiva del embarazo en terapia intensiva. *Rev Cubana Obstet Ginecol*, Mayo-Ago. 2004, vol.30, no.2, p.0-0. (ISSN 0138-600X.)
6. Mathai M, Sanghvi H, Guidotti RJ. Manejos de las complicaciones del embarazo y el parto: Guía para obstetras y Médicos. 2002: 151-174
7. Fernández Castillo R. La salud de la Mujer UNFPA. VIII Seminario Internacional de Atención Primaria de Salud. La Habana, 2002
8. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, Dechend R, Luft FC. New Aspects in the Pathophysiology of Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 15: 2440-2448, 2004
9. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: A retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet* 357: 2002-2006, 2001
10. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: Results from cohort study. *BMJ* 326: 845, 2003
11. Bar J, Kaplan B, Wittenberg C, Erman A, Boner G, Ben-Rafael Z, Hod M. Microalbuminuria after pregnancy complicated by preeclampsia. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1129-1132, 1999
12. Roest M, Banga JD, Janssen WM, Grobbee DE, Sixma JJ, de Jong PE, de Zeeuw D, van Der Schouw YT. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 103: 3057-3061, 2001
13. López Llera MM, Díaz de León PM, Rodríguez AJ, Ayala RA. Preeclampsia-eclampsia: un problema médico diferido. *Gac Med Mex* 1999; 135 (4): 397-405
14. Pipkin FB. Fortnightly Review: The hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ* 1995; 311: 609-13
15. López-Jaramillo P. Bioquímica del Endotelio Vascular: Implicaciones Fisiológicas y Clínicas. Quinta edición ISBN 958-33-2224-5. Bogotá, Colombia, 2001
16. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamín N. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997; 349: 837-842
17. Pacheco J. Enfermedad Hipertensiva. En Pacheco J (Ed) *Ginecología y Obstetricia*. 1ª Edición. Lima, Perú, 1999
18. Iribarra PV, Germain AA, Cuevas MA, Fúndez GL, Valdés SG. Disfunción endotelial como alteración primaria en las patologías vasculares. *Rev Med Chile* 128 (6), junio 2000
19. López-Jaramillo P, Yépez R, Narváez M, Gaibor M, Moscoso H, Corrado AP. Calcium metabolism in normal Pregnancy and pregnancy induced hypertension. *J Braz Ginecol* 1988; 98: 189-191
20. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Larga JH. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 1987; 316: 715-718
21. Córdoba A, Ceballos J, Meneses B. Causas moleculares de la hiperhomocisteinemia. *Act Med Col* 2000; 25:122-33
22. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocystein metabolic effects and risk of placental abruption, preeclampsia and spontaneous pregnancy loss. A systematic review. *Placenta*; 20: 519-29, 1999
23. Powers R, Evans R, Majors A, et al. Plasma Homocystein concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol*; 179: 1605-11, 1998
24. Wang J, Trudinger BJ, Duarte N. Elevated circulating homocystein levels in placental vascular disease and associated preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol*; 107: 935-8, 2000
25. Lockwood CJ, Rand, J. The Immunobiology and Obstetrical Consequences of Antiphospholipid Antibodies. *Obstet Gynecol Survey*; 49: 432- 40, 1994
26. Hill JA, Devoe LD, Bryans CI Jr. Frequency of asymptomatic bacteriuria in preeclampsia. *Obstet Gynecol*; 67: 529-532, 1986
27. Cooper DW, Liston WA. Genetic control of severe preeclampsia. *J Med Genet* 1979; 16:409-16
28. Arngriðsson R, Björnsson H, Geirsson RT. Analysis of different inheritance patterns in preeclampsia/eclampsia syndrome. *Hypertension Pregnancy* 1995; 14:27-38.
29. Chesley LC, Annitto JE, Cosgrove RA. The familial factor in toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1968; 32:303-11
30. Arngriðsson R, Björnsson S, Geirsson RT, Björnsson H, Walker JJ, Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and preeclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:762-9
31. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study. *BMJ* 1998; 316:1343-7
32. Graves JV. Genomic imprinting, development and disease: is preeclampsia caused by a maternally imprinted gene? *Reprod Fertil Dev* 1998; 10:23-9
33. Ros HS, Lichtenstein P, Lipwarth L, et al. Genetic effects on the liability of developing preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet* 2000; 91: 256-60
34. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)
35. *Journal of Hypertension* Vol 6, N° 2, 2001
36. Fuente P de la. Hipertensión y Embarazo. En Usandizaga JA, de la Fuente P. *Tratado de Obstetricia y Ginecología*. 2ª edición. McGraw- Hill – Interamericana de España, S.A.U. 2004 ISBN 84-486-0561-6
37. Higgins JR, de Swite M. Blood-pressure measurement and classification in Pregnancy. *The Lancet* 2001; 357: 131-135
38. Klonoff Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA* 1989; 262; 3143-3147
39. Seltzer V. Smoking and women's health. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70: 159-63
40. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub A. Alcohol, tobacco and hypertension. *Hypertension* 1982; 4 (Suppl. III): 143-50
41. Friedman SA, Lindheimer MD. Prediction and Differential Diagnosis. En: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds); *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 2nd ed. Stanford, CT, Appleton Lange, 201, 1999
42. López Mora JA. Síndrome de Preeclampsia-Eclampsia. Manejo. En Velasco M et al. "XXX". McGraw-Hill, Caracas, Venezuela, 200? En prensa (??).
43. Marín E, Herrera Pérez YJ, Quevedo Ruiz LM, Rojas Martínez PA, López Mora JA. Correlación entre concentración de proteinuria

en 12 y 24 horas en embarazadas preeclámpsicas. *Act Cient de la Soc Venez de Bioanal Espec* 2005; 8 (2): 66-71 ISSN1315-1746. Suscrita a Lilacs, Asereme, Bireme.

44. Kang DH, Finch J, Nakawa T, Karumanchi SA, Kanellis J, Granger J et al. Uric acid, endothelial dysfunction, and preeclampsia: searching for a pathogenetic link, *J Hyperten* 2003; 22: 229-35.
45. Schaffer N, Dill L, Cadden J. Uric acid clearance in normal pregnancy and preeclampsia, *J Clin Invest* 1943; 22: 201-06
46. Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited, *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 288-91.
47. Fay RA, Bromham DR, Brooks JA, Gebiski VJ. Platelets and uric acid in the prediction of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:1038
48. San Martín-Herrasti JM, Rojas-Ruiz A. Vital-Teran L. Variación de niveles de ácido úrico en los trastornos hipertensivos del embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 1997 65:59-63
49. Kyle PM, Campbell S, Buckley D, Kissane J, de Suite M, Albano J, Millar JG, Redman CW. A comparison of the inactive urinary kallikrein: creatinine ratio and the angiotension sensitivity test for prediction of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 103: 981, 1996
50. Lindheimer M, Wooddruff TK. Activin A, inhibin A, and preeclampsia. *Lancet* 349; 1266, 1997
51. Morris MC, Twickler DM, Hatab MR, et al. Cerebral blood flow and cranial magnetic resonance imaging in eclampsia and severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1997; 89; 561
52. Pritchard JA, Weissman R, Ratnoff OD, et al. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia, and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med* 1954; 250: 89-98
53. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy
54. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 162: 311- 316.
55. 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.* 1996; 175: 460-464
56. 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.* 1990; 76:737-741
57. Sibai BM, Ramadan RK, Chari RS, et al. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Subsequent pregnancy outcome and long term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 125- 129
58. Sullivan CA, Magann EF, Perry KG Jr. The recurrence of the syndrome of hemolysis elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP), in subsequent gestations. *AM J Obstet Gynecol*, 1994; 171: 940-943