

ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO

ASPECTOS GENERALES

Etiología

- Placentación anormal
- Sistema renina-angiotensina-aldosterona
- Daño endotelial
- Inmunológica
- Factores predisponentes
- Edad y paridad
- Genético
- Dietético
- Hábito tabáquico
- Embarazo múltiple
- Diabetes
- Enfermedad trofoblástica gestacional

PRUEBAS DE PREDICCIÓN

- Prueba de la tensión supina
- Sensibilidad a la angiotensina II
- Calcio urinario
- Fibronectina
- Acido úrico
- Eco Doppler

CLASIFICACIÓN

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

- Hipertensión inducida por el embarazo-preeclampsia (HIE-PE)
 - Preeclampsia leve
 - Preeclampsia severa
 - Eclampsia
- Hipertensión arterial crónica
- Hipertensión arterial crónica más hipertensión inducida por el embarazo sobregregada
- Hipertensión transitoria

MANEJO

Prevención

- Ácido acetilsalicílico
- Ácido linoléico
- Calcio
- Otros

Objetivos

- Preeclampsia leve
 - Manejo médico
 - Manejo obstétrico
- Preeclampsia severa
 - Manejo médico
 - Manejo obstétrico

Eclampsia

- Manejo médico
- Manejo obstétrico

COMPLICACIONES

Maternas

- Síndrome de HELLP
- Hematoma subcapsular hepático
- Hígado toxémico
- Coagulación intravascular diseminada
- Insuficiencia renal aguda
- Edema agudo de pulmón
- Desprendimiento prematuro de placenta

Fetales

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

ASPECTOS GENERALES

El embarazo es uno de los procesos más perfectos de la naturaleza, donde se llevan a cabo una serie de cambios de adaptación con el fin de lograr el normal desarrollo y crecimiento del producto de la concepción. Sin embargo, existen patologías que alteran su evolución normal y producen elevadas tasas de morbi-mortalidad materna y perinatal.

Se define a la enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE) como el trastorno que se presenta durante la gestación, parto o puerperio que se caracteriza por la elevación de las cifras tensionales a valores iguales o mayores de 140/90 mmHg acompañada por signos y síntomas que permiten clasificarla según su severidad.

Etiología

En la EHE se han hecho múltiples investigaciones en relación con su etiopatogenia y tratamiento; a pesar de ello, décadas de estudio han sido infructuosas para precisar la causa de esta enfermedad por la que se le ha denominado la "enfermedad de las teorías". La incidencia mundial va del 2% al 35% (Chesley, 1978) y esta disparidad tan marcada en la incidencia se explica por la diversidad de criterios con los cuales ha sido clasificada.

Para explicar la etiología se han propuesto una serie de hipótesis que comparten en común la incapacidad de adaptación del organismo materno a la presencia del feto. Entre éstas se encuentran las siguientes.

Placentación anormal. En el embarazo normal, las células trofoblásticas invaden la pared de las arterias espirales y las transforman en canales largos y tortuosos con pérdida de la capa muscular y de la inervación adrenérgica. Como consecuencia de esto ocurre un aumento de la capacitancia vascular por disminución de la resistencia.

La invasión vascular por el trofoblasto se lleva a cabo por una primera onda que ocurre en el primer trimestre, específicamente a nivel de los segmentos deciduales, y luego por una segunda onda en el segundo trimestre, que compromete los segmentos miometriales.

En el caso de la EHE, los cambios vasculares sólo ocurren en las arterias espirales deciduales durante la primera onda, por lo que los segmentos miometriales permanecen rígidos limitando así la perfusión útero-placentaria.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona. El control de la reactividad vascular en un embarazo normal está dado por los siguientes factores.

1. Vasodilatación.
2. Aumento del volumen sanguíneo.
3. Aumento del gasto cardíaco.
4. Disminución de la tensión arterial.

La adaptación cardiovascular se debe fundamentalmente a una disminución de la sensibilidad al efecto vasoconstrictor de la angiotensina II, lo cual está reflejado por niveles elevados de renina activa, renina sustrato, angiotensina II, enzima convertasa de angiotensina y aldosterona. Las pacientes destinadas a desarrollar EHE o que cursan con ella, presentan niveles de angiotensina II dos a cinco veces menores que las pacientes normotensas (Hanssens et al, 1991). Esto ha permitido el desarrollo de la prueba de sensibilidad a la angiotensina II como predictiva de EHE que será analizada más adelante.

Daño endotelial. El endotelio no es más que una capa de células epiteliales planas unidas a la pared del vaso sanguíneo. Se encuentra diseminado en todo el organismo y es capaz de regular el transporte capilar, el contenido de los líquidos plasmáticos, así como también de participar en la homeostasia y reactividad vascular (Vanhoutte and Lusher, 1989).

La síntesis de prostaciclina (PGI₂) y del factor relajante del endotelio (óxido nítrico), son responsables de la respuesta vasodilatadora y antiagregante plaquetaria. Por otro lado, la síntesis de tromboxano (TXA₂) y de factores de contracción derivados del endotelio, determinan la vasoconstricción y la agregación plaquetaria. En la EHE se ha demostrado la existencia de lesión endotelial que no se sabe si es la causa o es un efecto de la enfermedad (Robertson et al, 1986). La pérdida del equilibrio PGI₂/TXA₂, parece ser un factor importante en la aparición de la enfermedad y de muchas de sus manifestaciones clínicas (Wlash, 1985).

Inmunológica. Existe evidencia que una deficiente tolerancia inmunológica entre el trofoblasto fetal y el tejido materno en el lecho útero-placentario es el factor fundamental en el origen de la EHE porque el delicado equilibrio entre las dos partes parece regular el proceso de invasión trofoblástica necesaria para la placentación normal. Entre las manifestaciones de este desequilibrio inmunológico están:

ausencia de anticuerpos bloqueadores, disminución de la respuesta inmunitaria mediada por células, activación de los neutrófilos y participación de citocinas capaces de mediar la lesión endotelial (Sibai, 1991).

Factores predisponentes

El perfil de la paciente con EHE suele ser el de una primigesta, con edad promedio de 28 años, con antecedentes de obesidad, diabetes, hipertensión arterial (HTA), anemia y con antecedentes familiares de HTA (Torres y Sanabria, 1993).

Edad y paridad. Se observa principalmente en edades extremas y es 3 veces más frecuente en las mujeres menores de 15 años y en las mayores de 40 años. Es una enfermedad que se presenta con mucho más frecuencia en las primigestas y es 15 veces más frecuente en las nulíparas en relación con las múltiparas (ACOG, 1996).

Genético. Estudios genéticos han señalado una posible herencia recesiva en descendientes de mujeres con EHE, lo que se corresponde con estudios estadísticos que señalan un aumento del riesgo de sufrir EHE en hijas o hermanas de mujeres que sufrieron la enfermedad (Chesley and Cooper, 1986; Sutherland et al, 1981).

Dietético. La deficiencia de proteínas, hierro, vitaminas, tiamina, etc. ha sido sugerida como factor predisponente de la EHE sin poderse comprobar, en ninguno de los casos, que sea un factor aislado y directamente relacionado con la enfermedad. De los factores dietéticos, uno de los más estudiados es la deficiencia de calcio; así, mujeres con altos niveles de calcio sanguíneo tienen menor incidencia de EHE y cifras tensionales más bajas. Esto es debido a que el calcio es necesario para la síntesis de prostaciclina, que es un importante vasodilatador y antiagregante plaquetario (Belizam et al, 1983).

Hábito tabáquico. La incidencia de EHE en mujeres fumadoras es más baja que en las no fumadoras, esto parece deberse a que el fumar disminuye la actividad específica de una enzima que degrada el factor activador plaquetario, el cual es un potente vasodilatador y agregante plaquetario (Klonoff-Cohen et al, 1993).

Embarazo múltiple. La EHE acompaña del 14% al 20% de los embarazos múltiples y se cree que se debe, al igual que en la enfermedad trofoblástica, al aumento de tejido placentario (ACOG, 1996).

Diabetes. Del 10% al 25% de las gestantes diabéticas cursan con EHE, que asociado a un deficiente control de

glicemia, origina una importante lesión orgánica que puede poner en peligro el bienestar materno-fetal (Siddiqi et al, 1991).

Enfermedad trofoblástica gestacional.

La excesiva formación de tejido trofoblástico característico de esta enfermedad, puede ser la razón de la alta incidencia de aparición precoz de EHE fue leve en estos casos (ACOG, 1996).

PRUEBAS DE PREDICCIÓN

La medicina preventiva es una de las bases de la salud pública. En el caso de la EHE, muchas investigaciones se han dirigido al reconocimiento de la paciente de alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad y así tomar medidas de prevención precoces. Algunas de estas pruebas son las siguientes.

Prueba de la tensión supina

También conocida como "prueba del volteo", consiste en colocar a la paciente en decúbito lateral y tomar la tensión arterial hasta obtener cifras estables, luego se voltea a decúbito dorsal y se repite la toma al minuto. Si la tensión arterial diastólica aumenta en 20 mmHg o más se considera positiva. La prueba tiene una sensibilidad y especificidad muy baja y un valor clínico limitado (Gant et al, 1974).

Sensibilidad a la angiotensina II

Consiste en la administración de una infusión intravenosa de angiotensina II a embarazadas entre las semanas 24 y 26. Si la dosis requerida para lograr el ascenso de la tensión arterial diastólica en 20 mmHg es de 12 a 14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, la embarazada se mantendrá normotensa durante toda la gestación, mientras que las pacientes que van a desarrollar la enfermedad requieren dosis iguales o menores de 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$. Esta prueba tiene un elevado porcentaje de falsos negativos y falsos positivos, por lo que no es adecuada para el despistaje rutinario en todas las gestantes (Pedersen et al, 1984).

Calcio urinario

Existen estudios que señalan que la hipocalciuria es un fenómeno que ocurre precozmente en las gestantes que van a desarrollar la enfermedad y representa una prueba potencialmente útil para la identificación precoz de las pacientes de riesgo. La presencia de valores de calcio urinario, en orina de 24 horas, iguales o inferiores a 12 mg/dl, tiene un valor predictivo positivo del 85% y un valor predictivo negativo del 91% para el desarrollo de la enfermedad (Tanfield et al, 1987).

Fibronectina

Es una glucoproteína procedente del endotelio que desempeña un papel importante en la adhesión celular y forma parte del tejido conectivo y las membranas fetales. Hay estudios que aseguran que niveles elevados de fibronectina preceden los signos clínicos de la EHE por lo que puede tener valor predictivo (Lockwood and Peters, 1990; Yasumizu and Kato, 1996).

Ácido úrico

En pacientes con preeclampsia hay un aumento de la concentración sérica de ácido úrico que tiene relación con la intensidad de la enfermedad y la evolución fetal; sin embargo, su uso para predecir la enfermedad es más problemático porque los niveles sanguíneos se elevan poco antes de que ocurra la elevación de la tensión arterial y se presenta en etapas tardías del segundo trimestre o inicio del tercero, por lo que no tiene mucho valor como prueba de predicción (San Martín y Herrasti y col, 1997).

Eco Doppler

En este método se usa el análisis de las formas de onda de velocidad del flujo como reflejo de la resistencia vascular. De acuerdo con las anomalías de adaptación de los vasos retroplacentarios que ocurre precozmente en embarazos que después desarrollan preeclampsia, se ha usado la velocimetría Doppler en un intento por pronosticar la EHE. Sin embargo, a pesar de que los resultados iniciales fueron alentadores, nuevos estudios no han podido corroborar estos datos, por lo que no se recomienda como estudio de rutina en todas las embarazadas (O'Brien, 1992).

CLASIFICACIÓN

La terminología usada para describir la hipertensión ha sido confusa, poco uniforme y basada más que todo en la tradición. Una de las clasificaciones más aceptada es la propuesta por Chesley y modificada por Gant (1980), que es fácil de usar y permite diferenciar los fenómenos hipertensivos propios del embarazo de aquellos que suceden antes del mismo (tabla 27-1).

Tabla 27-1. Clasificación de la enfermedad hipertensiva del embarazo

Hipertensión inducida por el embarazo
Preeclampsia
Leve
Severa
Eclampsia
Hipertensión arterial crónica
Hipertensión arterial crónica más hipertensión inducida por el embarazo sobrecargada
Preeclampsia
Eclampsia
Hipertensión transitoria

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la EHE se basa en el hallazgo clínico de cifras tensionales elevadas, alteraciones de laboratorio y en los signos y síntomas. Para la toma de la tensión arterial se recomienda que la paciente este cómoda, sin haber hecho grandes esfuerzos, fumado o comido por lo menos media hora antes de la toma. Se registran la primera y la cuarta fase de Korotkoff, como cifras de tensión sistólica y diastólica respectivamente; no se recomienda la quinta fase, por ser muy variable durante el embarazo y puede llegar hasta 0 (Castro, 1987).

Hipertensión inducida por el embarazo (HIE)

Es una patología exclusiva del embarazo en los seres humanos que se presenta a partir de la semana 20 de gestación y se acompaña de proteinuria y edema, así como de otros signos y síntomas que permiten subdividirla según su severidad en: leve, severa o eclampsia.

Preeclampsia leve (PEL). Se presenta en pacientes con embarazo de 20 semanas o más, con cifras de tensión arterial entre 140/90 mmHg y 159/109 mmHg, edema grado I, que es el localizado en los pies o el área pretibial, o grado II que es marcado en miembros inferiores. Además, hay proteinuria en orina de 24 horas mayor de 300 mg pero menor de 500 mg o de hasta 2 cruces, en una muestra de orina tomada al azar. El edema suele ser un signo de aparición precoz; sin embargo, es frecuente en embarazos normales por lo que ha perdido valor en el diagnóstico de la enfermedad siendo útil solamente para la clasificación de la severidad.

En el pasado, el aumento en las cifras de tensión arterial de por lo menos 30 mmHg en la tensión arterial sistólica y/o 15 mmHg de la diastólica, en relación con las cifras basales obtenidas en dos tomas con 6 horas de intervalo entre una y otra, era considerado PEL. Actualmente, debido al poco valor en la práctica clínica no se utilizan para el diagnóstico (ACOG, 1996).

Preeclampsia severa (PES). En estos casos, la cifra de tensión arterial es igual o mayor de 160/110 mmHg, obtenida en dos tomas con intervalo de 6 horas, el edema es grado III, que es el localizado en abdomen, región sacra, manos o cara o grado IV, que es la anasarca. Además, proteinuria de 500 mg o más en orina de 24 horas o de 3 a 4 cruces en una muestra tomada al azar. Este es un signo clave, porque muchas veces sirve para diferenciar la HIE de la HTA crónica.

Puede tener aparición tardía y siempre está presente cuando hay lesión glomerular tipo endoteliosis (Spargo et al, 1959). También tiene valor pronóstico porque indica que la enfermedad está avanzada y cuando empeora, junto a la elevación de las cifras de tensión arterial, se duplican las tasas de mortalidad perinatal (Ferrazzani et al, 1990). Pueden haber signos y síntomas visuales como escotomas centelleantes o visión borrosa, que se deben al vasoespasmio de las arterias retinianas y que, generalmente, ceden a la semana de mejorar las cifras tensionales. Hay casos en que se ha señalado amaurosis que puede persistir hasta 8 días pero que, generalmente, se resuelve completamente (Cunningham et al, 1995).

La presencia de signos neurológicos como tinitus, cefalea persistente, exacerbación de los reflejos osteotendinosos, clonus o hasta coma, se deben a los efectos de la preeclampsia sobre el flujo sanguíneo cerebral que causa edema, anemia focal, trombosis y hemorragia. El aumento de los reflejos osteotendinosos y el clonus son signos ominosos de eclampsia (Morris et al, 1997). El dolor persistente en epigastrio y/o hipocondrio derecho se debe a necrosis hepatocelular, edema e isquemia de la cápsula de Glisson y se acompaña, frecuentemente, de elevación de las enzimas hepáticas.

En casos severos puede ocurrir edema agudo de pulmón que es secundario al aumento de la resistencia vascular periférica y al estado de hiperdinamia de la función ventricular que se ve en estos casos. Debido a la restricción del volumen plasmático y al vasoespasmio intrarrenal, hay una disminución de la tasa de perfusión y filtración glomerular que puede llevar a una insuficiencia renal aguda con oliguria de menos de 30 cc/hora.

La presencia de alteraciones en el sistema de coagulación son signos de preeclampsia severa y reflejan la severidad del proceso. Estos se pueden manifestar clínicamente por hematomas, sangrado o petequias y a nivel de laboratorio con trombocitopenia, prolongación de las pruebas de coagulación, hipofibrinogenemia y, en casos más severos, coagulación intravascular diseminada (Barton and Sibai, 1992).

Eclampsia. Ocurre cuando la paciente presenta cualquiera de los signos y síntomas descritos anteriormente acompañados de convulsiones y/o coma no atribuibles a otra causa. Generalmente presenta síntomas prodrómicos como cefalea persistente, fotofobia, visión borrosa, dolor en epigastrio o en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos, hiperreflexia severa y clonus.

Hipertensión arterial crónica

Se ve en pacientes que presentan cifras tensionales de 140/90 mmHg o más, de aparición previa al embarazo o antes de la semana 20 de gestación y que se puede o no acompañar de edema y proteinuria.

Hipertensión arterial crónica más hipertensión inducida por el embarazo sobreagregada

Se presenta en pacientes con HTA previa que después de la semana 20 de gestación presentan signos y síntomas que son propios de la preeclampsia/eclampsia. En general, estas pacientes tienen peor pronóstico materno-fetal que el resto de las mujeres con EHE (Sibai, 1991).

Hipertensión transitoria

Se observa en pacientes en las que hay una elevación aislada de las cifras tensionales, sin otros signos y síntomas. En estos casos es recomendable la vigilancia estricta porque pueden evolucionar hacia cualquiera de las otras formas de EHE.

Todo lo mencionado anteriormente son pautas para el diagnóstico de las diferentes expresiones de la EHE, patología que como cualquier otra del campo de la medicina, debe ser evaluada con una historia clínica completa, no sólo para diagnosticar la enfermedad, sino también para detectar los factores de riesgo. El apoyo con exámenes paraclinicos es fundamental para el diagnóstico correcto (tabla 27-2).

Tabla 27-2. Diagnóstico paraclínico de la enfermedad hipertensiva del embarazo.

Hematología
Hemoglobina: anemia
Hematocrito: hemoconcentración
Plaquetas: trombocitopenia
Pruebas de coagulación
PT y PTT: elevados
Fibrinógeno: disminuido
Pruebas de funcionalismo hepático
Transaminasas: elevadas
Pruebas de funcionalismo renal
Creatinina: elevada
Depuración de creatinina: disminuida
Ácido úrico: elevado
Proteinuria: aumentada
Velocimetría Doppler
Muesca uterina, relación S/D > 2,6.

MANEJO

Prevención

En las pacientes con factores de riesgo, se recomienda el uso precoz de algunos de los siguientes agentes farmacológicos como forma de profilaxis de la enfermedad (RCOG, 1996):

Ácido acetilsalicílico. Con el empleo de bajas dosis de aspirina (60-100 mg/día), se logra la inhibición selectiva de la síntesis plaquetaria de tromboxano y se mejora la producción endotelial de prostaciclina, con lo que se favorece la vasodilatación y se podría prevenir la EHE (Lewis and Sibai, 1997).

Ácido linoléico. Se ha señalado que en las embarazadas con EHE, los niveles séricos de ácidos grasos polisaturados son menores que en las mujeres sin esta patología y que estos ácidos favorecen la ausencia de respuesta a la angiotensina II. Por eso se ha usado la administración de 40 g/día por VO de ácido palmítico o linoléico (Everett et al, 1977; Wang et al, 1991).

Calcio. Estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado que la administración oral de calcio, a dosis que varían entre 600 y 2 000 mg, disminuyen la incidencia de EHE en pacientes de alto riesgo. Se cree que el mecanismo fisiopatológico es por favorecer la producción vascular de prostaciclina e incrementar la ausencia de respuesta a la angiotensina II (Belizam et al, 1991; Lewis and Sibai, 1997).

Otros. Se han utilizado otros suplementos de oligoelementos como zinc y magnesio, así como otros agentes farmacológicos como la teofilina y dipiridamol, sin resultados favorables.

Objetivos

El principal objetivo en el manejo de la EHE, es el mismo que el de obstetricia en general, obtener un recién nacido sano y mantener la salud de la madre. Para lograr esto se debe controlar la tensión arterial, evitar la aparición de convulsiones y de complicaciones que pongan en peligro el bienestar materno-fetal. A pesar de que la interrupción del embarazo es el tratamiento definitivo de la enfermedad, el manejo médico y obstétrico depende de la severidad del cuadro y de la edad gestacional, por lo que cada caso debe ser individualizado.

Preeclampsia leve

Manejo médico. En estudios realizados en diferentes regiones de un mismo país y entre diversos países existen controversias en relación con el tratamiento óptimo antes del término. En general hay diferencias considerables en cuanto a la necesidad de hospitalización, actividad y dieta materna, el uso de antihipertensivos, sedantes y anticonvulsivantes profilácticos (Sibai, 1992). Sin embargo, la mayoría coincide en la necesidad de hospitalización para el estudio a fondo de la condición materno-fetal.

El manejo médico consiste en dieta completa normosódica e hiperprotéica, reposo en decúbito lateral izquierdo, por lo menos 4 horas al día y 8 horas en la noche. El uso de ferrotterapia y suplementos vitamínicos depende de los resultados de los exámenes de laboratorio. Es importante el control de tensión arterial cada 6 horas, así como la evaluación del fondo de ojo y el peso diario porque son parámetros que permiten establecer la evolución de la enfermedad. Se debe hacer una determinación basal de los resultados de la laboratorior como: hematología completa, glicemia, creatinina, ácido úrico, transaminasas, bilirrubina, fibrinógeno, tiempo de protrombina y parcial de tromboplastina y examen de orina, los cuales se deben repetir de acuerdo a la evolución.

Para la evaluación del bienestar y madurez fetal, se recomienda un estudio ecosonográfico con énfasis en la evaluación de la edad gestacional, patrón de crecimiento, madurez y signos de bienestar fetal. El estudio se completa con un monitoreo fetal no estresante una a dos veces por semana. En caso de embarazos pretérmino entre las semanas 26 y 34, se debe usar inductores de madurez pulmonar fetal tipo betametasona y en embarazos entre las semanas 35 y 36 inductores de la secreción de surfactante pulmonar tipo aminofilina, ambroxol, etc (ver cap. 25)

Las pacientes con diagnóstico definitivo de PEL en embarazos pretérmino, pueden ser egresadas si se normaliza la tensión arterial, siempre que la proteinuria sea menor de 500 mg/24 horas y no tenga síntomas como cefalea, trastornos visuales o epigastralgia. El control prenatal se debe hacer 2 veces por semana para evaluación materna y del bienestar fetal, con ecosonograma cada 2 a 3 semanas y perfil biofísico 2 veces por semana. En la actualidad no hay evidencias convincentes que el uso de agentes hipotensores sean beneficiosos en estas pacientes (Lawrence and Gilstrap, 1994).

Manejo obstétrico. Depende de la edad gestacional y de la respuesta al tratamiento. En casos de embarazos a término se debe proceder a la interrupción, cuya vía dependerá del estado del cuello y la condición fetal. En embarazos pretérmino con buena respuesta al tratamiento, se debe realizar control estricto hasta que el feto esté maduro para luego proceder a la interrupción. Si la enfermedad empeora, se deben administrar inductores de madurez pulmonar para luego realizar la interrupción del embarazo. En la tabla 27-3, se resume el tratamiento de la preeclampsia leve.

Tabla 27-3. Tratamiento de la preeclampsia leve.

Hospitalización
Reposo en cama en decúbito lateral izquierdo
Dieta normosódica hiperprotéica
Fumarato ferroso: 200 mg BID, según la hematología
Monitoreo fetal 1 a 2 veces por semana
Ecosonograma cada 3 semanas
Evaluar el patrón de crecimiento
Cantidad de líquido amniótico
Madurez fetal
Control de peso diario
Control de tensión arterial cada 6 horas
Laboratorio
Hematología completa
Pruebas de coagulación
Transaminasas
Determinación de creatinina y depuración en 24 horas (semanal)
Inductores de madurez pulmonar entre las semanas 26 y 34

Preeclampsia severa

Manejo médico. En estos casos existe un deterioro progresivo del bienestar materno-fetal, por lo que hay un acuerdo universal de que se debe interrumpir el embarazo. Si la enfermedad aparece después de la semana 34 de gestación o hay datos de cualquiera de los siguientes trastornos antes de la semana 35: ruptura prematura de membranas, restricción grave del crecimiento fetal, sufrimiento fetal o deterioro de la salud materna, se debe interrumpir el embarazo.

Todas las pacientes deben ser hospitalizadas con reposo en decúbito lateral izquierdo e hidratación parenteral con solución de Ringer lactato y glucosada al 5%, a la dosis de 60 a 125 cc/kg/día. Lo ideal es tomar una vía para medir la presión venosa central con el fin de evitar complicaciones como el edema agudo de pulmón por sobrecarga hídrica. Se

deben cuantificar los líquidos ingeridos y excretados, colocando una sonda de Foley para medir la diuresis y realizar exámenes de laboratorio, como los descritos para la preeclampsia leve, diarios o cada 6 horas, si hay alguna alteración. El control de los signos vitales debe ser continuo o cada 4 horas.

Entre las drogas anticonvulsivantes la más recomendada es el sulfato de magnesio que actúa a nivel del sistema nervioso central bloqueando los canales de glutamato que permiten la entrada de calcio a nivel neuronal con lo que se inhiben las convulsiones y se previene su aparición (Lipton and Rosenberg, 1994). La dosis de ataque es de 5 g disueltos en 10 cc de solución glucofisiológica que se debe pasar en 10 minutos. La dosis de mantenimiento es de 5 g disueltos en 500 cc de solución glucofisiológica, a razón de 35 gotas por minuto, lo que da una velocidad de infusión de aproximadamente 1 g por hora.

El sulfato de magnesio es eliminado por excreción renal y, en pacientes sin patología, esta dosis es suficiente para prevenir las convulsiones sin causar efectos secundarios; sin embargo, antes de cada nueva dosis se debe evaluar que el flujo urinario sea por lo menos de 100 cc durante las 4 horas previas, que el reflejo patelar esté presente y que no halla depresión respiratoria. En pacientes con alteración del funcionamiento renal, se deben medir los niveles plasmáticos de magnesio, los cuales se deben mantener entre 4 y 7 mEq/L. La pérdida del reflejo patelar ocurre cuando los niveles plasmáticos están entre 8 y 10 mEq/L y la depresión respiratoria, cuando los niveles son mayores de 12 mEq/L. Se debe tener en cuenta que el sulfato de magnesio puede alterar la variabilidad del monitoreo fetal no estresante y producir hipotonía en el recién nacido (Sibai et al, 1984).

Entre otros anticonvulsivantes usados en la EHE se encuentra la difenilhidantoína, que representa la segunda opción en caso de contraindicación al sulfato de magnesio. Se emplea una dosis inicial o de impregnación de 15 a 20 mg/kg de peso por vía IV, diluida en solución, a una velocidad de infusión no mayor a 25 mg/minuto. Luego se usa una de mantenimiento de 100 mg cada 8 horas. También se ha usado el diazepam, aunque los resultados no han sido satisfactorios (ETCG, 1995).

En caso de insuficiencia respiratoria, por sobrecarga de magnesio, se debe usar el gluconato de calcio, a la dosis de 1 g por vía IV lentamente, en conjunto con la administración de oxígeno. En caso de que no ceda con estas medidas se debe realizar intubación endotraqueal con respiración asistida.

Entre las drogas antihipertensivas se encuentra la alfametildopa, que es un antagonista adrenérgico de acción central, que no reduce el flujo sanguíneo renal ni placentario y no es teratogénico. El 66% es excretado por vía renal y el 33% se metaboliza en el ámbito hepático. Entre sus efectos colaterales se encuentran: sedación, xerostomía, cefalea, depresión, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, fiebre y una prueba de Coombs falsa positiva, sobre todo cuando se usa por tiempo prolongado. La dosis es de 500 a 2 000 mg/día por VO, cada 6 horas o cada 12 horas, dependiendo de la respuesta.

Otro medicamento que se utiliza es la hidralazina, que actúa directamente sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos, fundamentalmente sobre las arteriolas, aunque también se le ha atribuido cierto efecto central. La hidralazina se metaboliza en el ámbito hepático, se excreta por el riñón y entre los efectos secundarios se encuentran: enrojecimiento facial, taquicardia, cefalea, retención hídrica, náuseas, vómitos y síndrome lúpico. La vía de administración puede ser oral, que tiene un inicio de acción entre los 90 y los 180

minutos o endovenosa, que tiene un inicio de acción entre los 10 y 20 minutos y se usa más que todo en casos de emergencia. La dosis oral es de 50 a 300 mg/día fraccionado en dos tomas, dependiendo de la respuesta.

El labetalol es un antagonista adrenérgico que produce vasodilatación, disminuye la postcarga y produce bradicardia. Se ha utilizado asociado a los anteriores cuando no hay buena respuesta. No se debe usar en asmáticos, ni en pacientes con frecuencia cardíaca menor de 55 latidos por minuto. La dosis recomendada es de 200 a 1 200 mg/día por VO, cada 8 a 12 horas, y sus efectos adversos más comunes son: hipotensión postural, parestesias, ictericia colestásica y temblor.

La nifedipina de liberación prolongada es un bloqueador del calcio que se ha utilizado en la EHE a la dosis de 10 a 20 mg, por VO, cada 8 a 12 horas. Los agentes inhibidores de la enzima convertasa, tipo captopril, no se deben usar durante el embarazo porque producen disminución de la perfusión útero-placentaria, oligoamnios, hipoplasia pulmonar, anemia y muerte fetal. Su uso se limita al puerperio, a la dosis de 25 a 100 mg/día, cada 8 a 12 horas.

Cuando la tensión arterial es igual o superior a 160/110 mmHg, se deben usar drogas de efecto rápido como la nifedipina, a la dosis de 10 mg, por vía sublingual y se puede repetir cada 20 minutos. La clonidina, que es un antagonista adrenérgico de acción central, se usa a la dosis de 1 ampolla de 0,150 mg diluida en 9 cc de solución 0,9% por vía IV, a pasar 2 cc cada 5 minutos, previa valoración de la tensión arterial. También se ha utilizado la hidralazina, a la dosis de 5 a 10 mg cada 15 a 20 minutos, por vía parenteral hasta obtener una respuesta adecuada.

La tensión arterial diastólica no debe bajar de 90 a 100 mmHg, para evitar la disminución de la perfusión útero-placentaria y la consecuente alteración del bienestar fetal. (NHBPEPWG, 1990). En general se deben seguir las siguientes recomendaciones

1. En pacientes con diagnóstico de PES con tensión arterial diastólica de 90-100 mmHg, no se deben indicar antihipertensivos, sólo prevención de convulsiones con sulfato de magnesio.
2. Una vez desaparecido los signos y síntomas se debe suspender el sulfato de magnesio y mantenerla en observación por lo menos durante 6 horas más.
3. No se debe asociar el sulfato de magnesio con otros anticonvulsivantes porque aumenta el riesgo de depresión respiratoria.

4. No usar diuréticos, a menos que aparezca edema agudo de pulmón porque éstos disminuyen el volumen vascular ya contraído por la enfermedad.
5. Los antibióticos aminoglucósidos potencian el efecto del sulfato de magnesio, por lo que el uso simultáneo debe ser hecho con cautela.
6. El sulfato actúa sinérgicamente con los relajantes musculares.

En la tabla 27-4, se resume el tratamiento de la preeclampsia severa.

Tabla 27-4. Tratamiento de la preeclampsia severa.

Hospitalización
 Dieta absoluta
 Hidratación parenteral con solución Ringer lactata, alternada con glucosada al 5% según la presión venosa central
 Sulfato de magnesio. Dosis de ataque: 5 g en 10 cc de solución glucofisiológica vía IV en 10 minutos. Mantenimiento: 5 g en 500 cc de solución glucofisiológica vía IV a razón de 35 gotas por minuto
 Alfa metil dopa: 500 mg vía oral cada 6 horas
 Hidralazina: 50 mg vía oral cada 12 horas
 Nifedipina: 10 mg sublingual si la tensión arterial es > 160/110 mmHg
 Laboratorio
 Sonda de Foley para evaluar líquidos administrados y excretados
 Control de signos vitales cada 6 horas

Manejo obstétrico. Al igual que en los casos anteriores, depende de la edad gestacional y del bienestar materno-fetal. En los casos de embarazo a término se debe interrumpir la gestación y la vía dependerá de las características del cuello uterino y de la condición materno-fetal. En general, si el bienestar fetal está conservado y hay respuesta al tratamiento médico en las primeras 24 horas, se puede mantener una conducta expectante bajo una vigilancia estricta materno-fetal hasta lograr la madurez.

En caso de que el bienestar fetal este comprometido, no haya respuesta al tratamiento en 24 horas o aparezcan complicaciones, se debe interrumpir el embarazo. De ser posible, se recomienda el uso de esteroides para inducir madurez pulmonar e interrumpir a las 24 horas de la última dosis.

La PES severa en el segundo trimestre es un dilema obstétrico. El momento de interrupción del embarazo constituye una decisión difícil para la madre y el especialista porque el tratamiento intensivo con interrupción inmediata causa morbi-mortalidad fetal muy alta, pero los intentos por prolongar el embarazo también pueden causar muerte fetal

y exponen a la madre a una morbilidad importante e incluso mortalidad.

Eclampsia

Las convulsiones generalmente son el resultado del empeoramiento de un cuadro de, aunque pueda aparecer sin cifras tensionales elevadas, lo que a veces dificulta el diagnóstico. En estas pacientes siempre se debe interrumpir el embarazo porque al eliminar el tejido trofoblástico se mejora la sintomatología.

Manejo médico. Estas pacientes deben ser manejadas en una unidad de cuidados intensivos, siguiendo los mismos cuidados que los mencionados en la tabla 27-4. Sólo que siempre se agrega el sulfato de magnesio para el control de las convulsiones a la dosis señalada anteriormente. Si reaparece la convulsión, se debe repetir la dosis de 5 g, si la paciente pesa más de 70 kg, en caso contrario se repetirá la mitad de la dosis. La administración de sulfato de magnesio se mantendrá hasta 24 horas después de la última convul-

sión. En casos de convulsiones se recomienda practicar una radiografía simple de tórax para descartar broncoaspiración.

Manejo obstétrico. En estos casos siempre se debe interrumpir el embarazo, independientemente de la edad gestacional. La vía la indicará el estado del cuello, aunque es preferible la vía vaginal, con el fin de no añadir el trauma quirúrgico a una paciente en malas condiciones; sin embargo, si el cuello no está maduro, hay mala respuesta al anti-convulsivante o hay sufrimiento fetal agudo, se debe practicar una cesárea.

COMPLICACIONES

Maternas

Síndrome de HELLP. Descrito por Weinstein (1985), se caracteriza por presentar, además de la sintomatología de la HIE, hemólisis, alteración de las pruebas funcionales hepáticas y trombocitopenia. El cuadro se presenta con dolor en hipogastrio y/o hipocondrio derecho, náuseas y vómitos, síntomas que se pueden confundir con los de una patología gastrointestinal. Pueden presentarse otros signos por la trombocitopenia como hematuria, gingivorragia, etc.

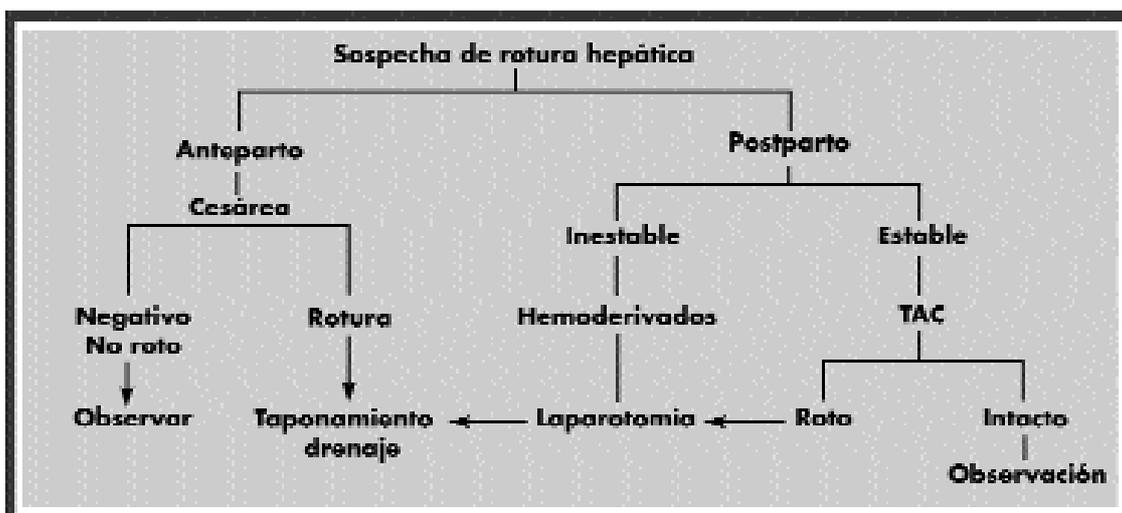
El tratamiento es basado en hemoderivados, como el concentrado globular, si el hematocrito es inferior a 30% o

el concentrado plaquetario si tiene manifestaciones hemorrágicas y las plaquetas están en 20 000 antes del parto, en 50 000 antes a la cesárea o con valores de 5 000 aún sin manifestaciones clínicas. La dosis es de 1 unidad por cada 10 kg de peso.

La interrupción del embarazo debe ser rápida, aunque algunos autores consideran el uso de esteroides e interrupción a las 48 horas en casos de embarazos pretérmino. La mayoría se inclina por la interrupción inmediata, por el elevado riesgo de desarrollar coagulación intravascular diseminada, hematoma hepático o insuficiencia renal aguda. Debe ser, preferiblemente, por vía vaginal no instrumental y con anestesia local. En caso de cesárea, la anestesia debe ser general con colocación de dren subaponeurótico y cierre diferido de la piel a las 72 horas (Neiger et al, 1991).

Hematoma subcapsular hepático. Es una complicación de este síndrome, donde la lesión hepática inicial se debe a la obstrucción del riego sanguíneo por depósitos de fibrina, con la subsecuente formación de un hematoma subcapsular, cuya ruptura tiene una mortalidad materno-fetal del 50%. Clínicamente se manifiesta por dolor persistente en epigastrio e hipocondrio y el diagnóstico se puede hacer por ecosonografía o tomografía axial computarizada. La interrupción del embarazo se hará por cesárea, con observación del hematoma, sin manipularlo para evitar su ruptura (Neerhof et al, 1989). En caso de que esto suceda se debe manejar como se describe en la figura 27-1.

Figura 27-1. Manejo de la rotura hepática



Hígado toxémico. Se observa en el 60% de las mujeres que fallecen por eclampsia y se caracteriza por cambios hemorrágicos secundarios a vasodilatación arteriolar, seguido de un intenso vasoespasmo arterial que produce cambios necróticos con áreas de infarto (Sheehan and Lynch, 1973).

Coagulación intravascular diseminada. Se presenta en aproximadamente el 10% de las pacientes con preeclampsia severa y eclampsia y, a pesar de que no se conoce bien su etiopatogenia, se ha implicado un factor genético como agente causal (Sheehan and Lynch, 1973).

Insuficiencia renal aguda. La lesión típica de la preeclampsia es la endoteliosis glomerular que se observa en el 75% de las pacientes a las que se les practica biopsia renal. Esta lesión se manifiesta por proteinuria y diversos grados de oliguria que se resuelve después de extraer el feto. Pero existen casos en que la lesión progresa hacia oliguria menor de 30 cc/h, que si persiste durante largo tiempo puede llevar a anuria con necrosis tubular aguda, necrosis cortical bilateral y muerte materna (Sibai et al, 1990).

Edema agudo de pulmón. Afecta aproximadamente al 3% de las pacientes y, generalmente, su causa es iatrogénica por sobrecarga hídrica. Se presenta más frecuentemente en el período postparto y se caracteriza por disnea severa, hipoxia grave y estertores difusos a la auscultación. El manejo debe ser en una unidad de cuidados intensivos (Sibai et al, 1987).

Desprendimiento prematuro de placenta. Generalmente se descubre como hallazgo inesperado en el momento del parto y es más frecuente en las pacientes que sufren de eclampsia. Su manejo no difiere del realizado en pacientes sin EHE (ver cap. 18).

Fetales

Las pacientes con EHE tienen una disminución del flujo útero-placentario, por la vasoconstricción generalizada característica de esta patología que puede ocasionar una disminución en la cantidad de oxígeno y nutrientes que llegan al feto, con la consecuente restricción del crecimiento intrauterino y/o sufrimiento fetal crónico. Estos fetos también son más susceptibles a la hipoxia con sufrimiento fetal agudo.

Debido a que, en muchos casos, es necesaria la interrupción del embarazo antes del término, los recién nacidos pretérmino son mucho más frecuentes en estas pacientes. A pesar de que se ha señalado que estos niños tienen mejor evolución, que los de madres sin la patología, estudios recientes han comprobado que las consecuencias neonatales del parto pretérmino en mujeres con EHE son semejantes a las de pacientes sin la enfermedad (Friedman et al, 1995).

CONCLUSIONES

La EHE es una de las complicaciones más temidas de la obstetricia porque puede comenzar en una forma brusca, evolucionar rápidamente y producir una alta morbi-mortalidad materno-fetal. A pesar de los múltiples estudios realizados, todavía se desconoce la etiopatogenia y, por tanto, no existe un tratamiento específico.

El manejo de la paciente varía según la severidad de la enfermedad, edad de la gestación y de la respuesta inicial al tratamiento una vez que se hace el diagnóstico. El mejor tratamiento es la interrupción del embarazo, por eso no hay controversias de que, en embarazos a término, se debe evacuar el útero por la vía más adecuada de acuerdo con las características del cuello y las condiciones materno-fetales. La duda se presenta en los embarazos pretérmino, en los que la interrupción depende de la severidad de la enfermedad y su evolución.

REFERENCIAS

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington: ACOG Technical Bulletin 1996; No. 219.
- Barton JR, Sibai BM. Urgencias en casos de preeclampsia-eclampsia que ponen en peligro la vida. *Clin Obstet Ginecol* 1992; 2:389-99.
- Belizam JM, Villar A, Zalazar L, Rojas L, Chan D, Bryce GF. Preliminary evidence of the effect of calcium on blood pressure in normal pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146(2):175-80.
- Belizam JM, Villar J, González L, Campodonico L, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertension disorders of pregnancy [see comments]. *N Engl J Med* 1991; 325(20):1399-405. Comment in: *N Engl J Med* 1991; 325(40):1439-40.
- Castro R. Hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1987; 3:120-9.
- Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93(9):898-908.
- Chesley LC. Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appleton Century Croft, 1978.
- Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(4 Pt 1):1291-8.
- ETCG. Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the collaborative eclampsia trial. *Lancet* 1995; 345:1455-60.

- Everett RB, Worley RJ, Leveno K. The control of vascular reactivity to angiotensin II in human pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1977; 8:88-92.
- Ferrazzani S, Caruzo A, Di Carolis S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162(2):366-71.
- Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia [see comment]. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1785-8. Comment in: *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(3):1080-1.
- Gant N, Worley RG. Hypertension in pregnancy: concepts and management. New York: Appletton Century Croft, 1980.
- Gant NF, Chand S, Worley RJ, Whalley PJ, Crosby UD, McDonald PC. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120(1):1-7.
- Hanssens M, Keirse MJ, Spitz B, van Assche FA. Angiotensin II levels in hypertensive and normotensive pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98(2):155-61.
- Klonoff-Cohen H, Edelstein S, Savitz D. Cigarette smoking and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993; 81(4):541-4.
- Lawrence N, Gilstrap L. Management of mild pregnancy-induced hypertension remote from term. *Semin Perinatol* 1994; 18(2):79-83.
- Lewis R, Sibai B. Recent advances in the management of preeclampsia. *J Matern Fetal Med* 1997; 6(1): 6-15.
- Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994; 330(9):613-22.
- Lockwood CJ, Peters JH. Increased plasma levels of EDH cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(2):358-62.
- Morris MG, Twickler DM, Hatab MR, Clarke GD, Peshock RM. Cerebral blood flow and cranial magnetic resonance imaging in eclampsia and severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997; 89(4):561-68.
- Neerhof MG, Zellman W, Sullivan T. Hepatic rupture in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44(6): 407-9.
- Neiger R, Contag SA, Coustan DR. The resolution of preeclampsia-related thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1991; 77(5):692-5.
- NHBPEPWG. National High Blood Pressure Education Program Working Group: report on high blood pressure in pregnancy [see comment]. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(5 Pt 1):1691-712. Comment in: *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(1):236-7.
- O'Brian W. Pronóstico de la preeclampsia. *Clin Obstet Ginecol* 1992; 2:341-52.
- Pedersen EB, Aakjaer C, Christensen AJ. Renine, angiotensin II, aldosterone: the importance of pressor and depressor factors for hypertension in pregnancy. *Scan J Clin Lab Invest Suppl* 1984; 44:169-70.
- RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynecologist. Report of a workshop: where next for prophylaxis against pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:603-6.
- Roberts JM, Hubel CA, Taylor RN, Musci TJ, Rogers GM, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(5):1200-4.
- Robertson WB, Khong TY, Bronsens IG, De Wolf F, Sheppard B, Bonnar J. The placental bed biopsy: review from three European centers. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155(2):401-12.
- San Martín Herrasti JM, Rojas Ruiz A, Vital Teran L. Variación de niveles de ácido urico en los trastornos hipertensivos del embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 1997; 65: 59-63.
- Sheehan HL, Lynch JB. Pathology of toxemia in pregnancy. London: Churchill Livingstone, 1973.
- Sibai BM, Graham JM, McCubbin JH. A comparison of intravenous and intramuscular magnesium sulfate regimens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150(6):728-33.
- Sibai BM, Mabie BC, Harvie CJ. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1174-79.
- Sibai BM, Taslimi M, Abdella TM. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:32.
- Sibai BM, Villar MA, Mabie BC. Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy: pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:777-83.
- Sibai BM. Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78(3):451-61.
- Sibai BM. Immunologic aspects of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34(1):27-34.
- Sibai BM. Tratamiento y asesoramiento de pacientes con preeclampsia mucho antes del término. *Clin Obstet Ginecol* 1992; 2:413-22.
- Siddiqi T, Rosenn B, Mimouni F, Khoury J, Miodovnik M. Hypertension during pregnancy in insulin-dependent diabetic women. *Obstet Gynecol* 1991; 77(4):514-9.
- Spargo B, Mc Catney C, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol* 1959; 68:593-5.
- Sutherland A, Cooper DW, Howie PW, McGillivray I. The incidence of severe pre-eclampsia amongst mothers and mothers-in-law of pre-eclampsics and control. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88(8):785-91.
- Tanfield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin M, Gertner J, Laragh J. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 1987; 316(12):715-8.

- Torres L, Sanabria M. Primeras experiencias de la unidad de hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1993; 53(1):23-6.
- Vanhoutte PM, Lusher TF. Endothelium and control of vascular function. *Hypertension* 1989; 13(6 Pt 2):658-67.
- Wang YP, Hay HH, Killamp AP. Decreased levels of polyunsaturated fatty acids in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(3): 812-18.
- Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Obstet Gynecol* 1985; 66(5):657-60.
- Wlasko SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152(3):335-40.
- Yasumizu T, Kato J. Clinical evaluation of plasma fibronectin level as a biomarker of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 1996; 22(3): 221-7.