

Revisión

Tratamiento y control de la preeclampsia grave

Antoinette C. Bolte^a, Herman P. van Geijn^a, Gustaav A. Dekker^b

^a*Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital de la Universidad Libre, De Boelelaan 1117, 1081HV Amsterdam, Holanda*

^b*Servicio de Salud de Adelaida del Norte, Universidad de Adelaida, Adelaida, SA, Australia*

Aceptado: 9 mayo 2000

Resumen

La preeclampsia conlleva un aumento de la morbilidad y la mortalidad materna y perinatal. La preeclampsia es algo más que la hipertensión inducida por la gestación. La hipertensión es sólo una manifestación de un trastorno subyacente, multifactorial y multisistémico, que se inicia precozmente en la gestación. Cuando se agrava la enfermedad se origina disminución de volumen, reducción del gasto cardíaco, aumento de la reactividad vascular, aumento de la permeabilidad vascular y descenso de las plaquetas. Es necesario administrar tratamiento médico para combatir la hipertensión grave en la gestación. Los temas más controvertidos son el papel que desempeña el tratamiento farmacológico en el control expectante de la preeclampsia grave con el fin de prolongar la gestación, la capacidad de dicho tratamiento para modificar el curso del trastorno sistémico subyacente y los efectos sobre el resultado fetal y materno. En este artículo se presenta una revisión de los avances desarrollados actualmente sobre el tratamiento y el control de la preeclampsia grave. Se comentan algunos temas que han sido muy debatidos, como el papel de la expansión del volumen plasmático en la preeclampsia, el tratamiento expectante frente al agravio de la preeclampsia grave cuando falta mucho tiempo para el parto y las intervenciones farmacológicas para el control de la eclampsia y del síndrome HELLP. © 2001 Elsevier Science Ireland Ltd. Reservados todos los derechos.

Palabras clave: Preeclampsia; Síndrome HELLP; Eclampsia; Tratamiento expectante.

Introducción

La preeclampsia grave de comienzo precoz es una enfermedad materna poco frecuente, pero grave, para la cual la única curación es la extracción del trofoblasto, lo que significa la interrupción de la gestación. Sin embargo, el parto pretérmino yatrogénico aumenta el riesgo de que el resultado neonatal sea adverso. La prolongación de la gestación es, en teoría, favorable para el feto, aunque sigue siendo dudoso si la enfermedad materna empeora aún más con el tratamiento expectante. El tratamiento expectante en casos de síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, reducción de las plaquetas) es aún más controvertido. Puede utilizarse un tratamiento que consiste en la expansión del volumen plasmático y vasodilatación farmacológica, combinado o no con medicación anticonvulsivante. En las gestaciones normales aumenta el volumen plasmático. La preeclampsia grave establecida se caracteriza por una reducción relativa del plasma. Puesto que el aumento del volumen plasmático materno es esen-

cial para el desarrollo normal de la gestación, la expansión de volumen plasmático debe ser una acción adecuada para corregir el déficit plasmático de la preeclampsia y debe ser beneficiosa para la madre y el feto. Un prerrequisito para ello es el control riguroso del estado materno y fetal.

Las decisiones respecto a la necesidad de tratamiento y la selección de medidas específicas deben basarse en la valoración de las ventajas y riesgos relativos para cada madre en particular y su hijo.

Tratamiento de la preeclampsia

Tratamiento de la hipertensión

Existen pruebas que demuestran que es beneficioso administrar fármacos antihipertensivos en las enfermedades hipertensivas inducidas por la gestación asociadas con hipertensión grave [1,2]. El objetivo del tratamiento es evitar lesiones vasculares debidas a la elevación de la presión

Tabla 1
Características de la preeclampsia grave^a

Presión arterial
> 160-180 mm Hg (sistólica)
o > 110 mm Hg (diastólica)
Proteinuria
> 5 g en 24 horas
o > 3 en tira reactiva
Oliguria < 500 ml en 24 horas
Edema pulmonar
Convulsiones eclámpsicas
Rotura hepática
Elevación de creatinina sérica
Hemólisis microangiopática
Trombocitopenia
Deterioro de la función hepática
Coagulación intravascular diseminada
Síntomas de afectación de órganos
Dolor de cabeza o trastornos visuales
Clonus o hiperreflexia de tendones profundos
Dolor epigástrico o del cuadrante superior derecho
Alteración fetal
Retraso del crecimiento intrauterino
Oligohidramnios
Ausencia de movimientos fetales
Formas de ondas de flujo telediastólico doppler de la arteria umbilical ausentes o inversas

^aModificado del boletín del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología [40].

arterial, sin que se produzca una reducción excesiva de la presión arterial, que podría afectar de forma crítica a la perfusión útero-placentaria [3]. El umbral considerado más frecuentemente para comenzar el tratamiento es una presión arterial diastólica mantenida de 110 mm Hg o más [3-8]. En la tabla 1 se muestran las características de la preeclampsia grave. De acuerdo con los informes consensuados sobre la presión arterial elevada [9], el antihipertensivo ideal debería ser potente y seguro, de acción rápida, controlable y sin efectos secundarios negativos para la madre ni para el feto. Bolte et al. publicaron recientemente una revisión detallada y actualizada sobre los fármacos que se usan más frecuentemente para tratar la hipertensión grave en la gestación [10].

Expansión del volumen plasmático

La preeclampsia establecida se caracteriza por una vasoconstricción producida por la lesión de las células endoteliales, que origina aumento de la post-carga cardíaca, descenso del gasto cardíaco e hipovolemia [11-13]. Algunos investigadores han demostrado que se produce un descen-

so inmediato de la presión arterial al realizar expansión de volumen plasmático con soluciones no cristaloides en la hipertensión o preeclampsia leve inducidas por la gestación. En un estudio el efecto sobre la presión arterial se mantuvo 48 horas, pero, en otro, este efecto duró menos en presencia de proteinuria [14-16]. Por el contrario, en otros estudios de preeclampsia grave, el efecto de la expansión del volumen plasmático sobre la presión arterial fue leve o no existió [17-20].

Gallery et al. [16] demostraron que la perfusión de volumen origina un descenso significativo de la presión arterial en mujeres con hipertensión leve, que va acompañado de la expansión del volumen plasmático, pero no encontraron una relación estrecha en tiempo ni en magnitud entre estos dos hechos. La respuesta beneficiosa inicial de la presión arterial parece estar mediada por una vía distinta de la manipulación del volumen solamente. Si esta vía, como se ha propuesto, consiste en activación o secreción de una sustancia a nivel endotelial, esto podría explicar la ausencia de efectos sobre la presión arterial cuando la enfermedad es grave, donde el endotelio está más dañado o no es funcional.

Puede haber también otros mecanismos que participen en los efectos beneficiosos teóricos debidos a la expansión de volumen plasmático, por ejemplo, modificación de la respuesta al tratamiento antihipertensivo agudo, supresión de la actividad útero-placentaria (incrementada) del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y mejoría de la perfusión feto- y útero-placentaria [12,17,21-23]. La expansión de volumen plasmático combinada con los antihipertensivos parece detener temporalmente el proceso de la enfermedad y promover posiblemente la prolongación de la gestación [24-27]. No debe repetirse la expansión de volumen sin realizar un control hemodinámico. En mujeres preeclámpsicas, en las que la presión oncótica coloidal es generalmente baja, esto conlleva el riesgo de sobrecarga de volumen, que puede producir edema pulmonar o cerebral.

Todas las pacientes del estudio de Karsdorp et al. [21], que inicialmente tenían flujo diastólico ausente o inverso de la arteria umbilical, presentaron una reaparición temporal del flujo telediastólico después de la expansión del volumen plasmático. El porcentaje de supervivencia perinatal fue significativamente mayor en el grupo tratado con expansión de volumen: 5 de 7 frente a 1 de 7 en el grupo sin tratamiento de expansión. La expansión aguda de volumen no afecta a los índices doppler de las arterias uterina y umbilical en la preeclampsia grave, cuando se administra a pacientes cuyos índices de la arteria umbilical están dentro de el intervalo de referencia normal [28].

El resultado materno no fue significativamente diferente en un estudio retrospectivo que comparó el tratamiento expectante en mujeres preeclámpsicas con o sin expansión de volumen plasmático y control hemodinámico agresivo. El número de niños con peso al nacer muy bajo fue significativamente menor en el grupo sometido a expansión de volumen plasmático bajo vigilancia hemodinámica. La

mortalidad perinatal en el grupo sometido a expansión de volumen plasmático fue del 7,1%, frente a un 14,3% en el grupo no sometido a expansión de volumen plasmático [29].

En pacientes con preeclampsia grave comprobada, probablemente es beneficioso realizar la expansión de volumen antes de administrar medicaciones hipertensivas intravenosas de acción rápida para evitar una respuesta hipotensora excesiva a los vasodilatadores [18,19]. Después de realizar una precarga de volumen cuidadosa, se debe continuar con una infusión de mantenimiento, con el fin de evitar la sobrecarga de volumen.

En pacientes con enfermedades cardíacas y/o renales simultáneas, el procedimiento de expansión de volumen debe hacerse de forma individualizada.

No existen pruebas de que los coloides consigan más ventajas clínicas que los cristaloides en mujeres gestantes [30]. La taquipnea, la taquicardia o la cianosis pueden ser signos de edema pulmonar inminente, por lo que se recomienda realizar controles frecuentes, especialmente en el puerperio inmediato.

En resumen, las mujeres con preeclampsia grave establecida antes del parto generalmente experimentan una reducción del volumen circulante, por lo que debe realizarse la expansión del volumen plasmático con el fin de mejorar la circulación sistémica materna y útero-placentaria. Debemos recordar que la expansión de volumen intravascular conlleva el riesgo de sobrecarga de volumen, lo que puede originar edema pulmonar e incluso cerebral en mujeres con preeclampsia establecida, en las cuales la presión osmótica coloidal tiende a ser baja. La expansión de volumen plasmático puede ser particularmente peligrosa después del parto, cuando generalmente se eleva el volumen venoso. Sólo deben repetirse las dosis de carga de volumen si se realiza un control cuidadoso de la enfermedad materna y se lleva a cabo una vigilancia fetal rigurosa. Actual-

mente se está realizando el estudio Petra (Pre-Eclampsia Trial Amsterdam).

En este estudio, las pacientes con preeclampsia grave se han distribuido de forma aleatoria para someterse a expansión de volumen plasmático o no expansión de volumen plasmático, siguiendo un protocolo de tratamiento expectante. Creemos que este estudio dará resultados claros sobre las ventajas y riesgos de la expansión de volumen plasmático para el tratamiento de la preeclampsia grave de comienzo precoz.

Tratamiento expectante

Existen múltiples teorías sobre la preeclampsia, pero hasta ahora ninguna de ellas permite predecir qué mujer gestante en particular desarrollará hipertensión inducida por la gestación y no existe ninguna prueba de *screening* ideal. Puesto que la predicción y la prevención de la preeclampsia siguen siendo poco eficaces, aproximadamente, el 7% de las gestaciones se complicarán por preeclampsia. Además, no está claro qué proceso o procesos originan la forma grave o leve de la enfermedad y la disfunción multiorgánica.

La preeclampsia, debida o no a una inadaptación materna a la gestación, origina un espectro de enfermedades clínicas con múltiples signos, síntomas y resultados de pruebas de laboratorio, que dependen de los sistemas orgánicos que finalmente resulten afectados. El grado de control depende de los signos y síntomas clínicos y del momento del comienzo, que también es una expresión de la gravedad de la enfermedad. La única curación definitiva es el parto. El objetivo de cualquier protocolo de tratamiento de la preeclampsia debe ser, en primer lugar, la seguridad materna, seguido del parto de un recién nacido en condiciones óptimas, con máximas posibilidades de supervivencia.

En casos de hipertensión leve inducida por la gestación debe intentarse el tratamiento ambulatorio, si se espera que

Tabla 2
Características maternas y fetales que indiquen el parto rápido o el tratamiento expectante de la preeclampsia grave de comienzo precoz

Parto rápido	Tratamiento expectante
Hipertensión grave incontrolada (presión arterial diastólica persistente > 110 mm Hg)	Hipertensión controlada
Edema pulmonar	Proteinuria de cualquier grado
Eclampsia recurrente	Eclampsia ^a
Síndrome HELLP con dolor epigástrico persistente o flaccidez del cuadrante superior derecho	Síndrome HELLP sin dolor epigástrico o flaccidez del cuadrante superior derecho
Abrupción placentaria	Monitorización de la frecuencia cardíaca fetal normal
Persistencia de dolor de cabeza intenso o alteraciones visuales	Pruebas ecográficas de continuación del crecimiento fetal
Deceleraciones repetidas tardías o deceleraciones variables importantes	Flujo telediastólico positivo de la arteria umbilical
Peso estimado en la ecografía ≤ al quinto percentil y sin pruebas de crecimiento en 1-2 semanas	
Velocidades de flujo telediastólico doppler de la arteria umbilical inverso	

^aLa mayoría de la convulsiones se produjeron antes del ingreso en el hospital. Después de la estabilización, puede considerarse la posibilidad de realizar tratamiento expectante bajo vigilancia estrecha. Adaptado de Friedman et al. [121].

la aceptación sea buena, la hipertensión sea leve y la situación fetal no sea peligrosa. En el tratamiento debe incluirse el control riguroso del estado materno y fetal. Si se observa progresión de la enfermedad, está indicada la hospitalización de la paciente. Existe acuerdo general de que en mujeres con preeclampsia leve debe intentarse el parto a término después de evitar las posibles complicaciones maternas y fetales [7]. No existe acuerdo sobre si se debe tratar la preeclampsia leve al inicio de la gestación con reposo, hospitalización prolongada, control a domicilio y administración de antihipertensivos o anticonvulsivos [9,31-32].

En casos de preeclampsia grave de comienzo precoz, con posibles manifestaciones de afectación renal, hepática y cerebral, puede posponerse el parto por la indicación de administración de corticosteroides al feto. En algunos casos de preeclampsia grave, puede recomendarse el tratamiento expectante después de que transcurra el tiempo necesario para la administración de corticosteroides, pero sólo en un centro de atención terciaria con instalaciones de cuidado materno intensivo adecuadas (Tabla 2) [33,34]. Por tanto, cuando la preeclampsia comienza precozmente, es obligatorio trasladar a la paciente a un centro de atención perinatal [4]. Las mujeres con preeclampsia grave, especialmente cuando ésta conlleva un retraso del crecimiento intrauterino notable, con velocidades de flujo umbilical ausentes o inversos en la prueba doppler y edad gestacional inferior a 23 semanas necesitan consejo detallado respecto a los riesgos maternos y al resultado perinatal deficiente esperado. Incluso con un tratamiento agresivo extenso, pocas veces conseguirá una prolongación de la gestación superior a 10-14 días.

En casos de gestaciones precoces muy comprometidas, dicha prolongación generalmente no ejerce ningún efecto positivo sobre la supervivencia neonatal [35].

En dos estudios aleatorios se ha demostrado que se consigue mejor resultado perinatal sin añadir riesgos para la madre con el tratamiento expectante de la preeclampsia grave [36,37]. Pocas mujeres pueden seleccionarse para un protocolo de tratamiento expectante, pero si se someten a una vigilancia materna y fetal diaria, estas mujeres parecen tener finalmente menos riesgos de resultado perinatal adverso que las mujeres que no se someten a vigilancia diaria [38].

Después de las 34 semanas de gestación, el resultado perinatal es generalmente bueno, al menos, en países desarrollados. Moodley y Rajapogal [39] demostraron que cuando no hay posibilidad de desarrollar monitorización fetal, también en los países en vías de desarrollo debe intentarse el parto, cuando la mujer sufre preeclampsia grave y el feto es viable, entre las 32-34 semanas de gestación. El tipo de parto dependerá de las condiciones obstétricas de cada mujer.

Parto

El parto vaginal es generalmente preferible a la cesárea, incluso en pacientes en que la enfermedad presenta signos

de gravedad. La inducción del parto es una opción razonable en las pacientes preeclámpicas que necesitan parir, pero, finalmente, serán las circunstancias clínicas las que decidirán la vía del parto [35,40].

La elección de la técnica anestésica es otro tema controvertido en relación con la atención intraparto de la preeclampsia. Todos los métodos de analgesia y anestesia conllevan riesgos que pueden minimizarse, pero no eliminarse.

El agravamiento de la hipertensión grave por la intubación traqueal puede producir hemorragia intracraneal, fallo del ventrículo izquierdo y edema pulmonar. Por el contrario, la reducción excesiva de la presión arterial en la madre debida al uso de técnicas locales puede reducir el flujo sanguíneo uterino y amenazar al feto. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología indica que la anestesia epidural (o analgesia parenteral) es apropiada para aliviar el dolor del parto, y que la anestesia regional o general es aceptable en casos de cesárea, dependiendo de las circunstancias clínicas de cada paciente [40].

Por esto, las preocupaciones por cada paciente en particular, las circunstancias clínicas, la disponibilidad de recursos y la experiencia del toco-ginecólogo desempeñarán un papel muy importante en la elección de la técnica anestésica. La trombocitopenia y la abrupción placentaria son contraindicaciones relativas a la anestesia de conducción. Por el contrario, cuando hay problemas respiratorios, deben intentarse técnicas locales. No pueden evitarse las complicaciones con ninguna de las técnicas. Sin embargo, la selección cuidadosa de la mejor técnica para cada paciente en particular minimizará los riesgos [35].

Eclampsia

La eclampsia se define como el desarrollo de convulsiones en pacientes con signos y síntomas de preeclampsia, cuando las convulsiones no se explican por otras causas. La incidencia de preeclampsia es menor del 1% y varía con la gravedad de la enfermedad y con el tratamiento que se esté administrando [8]. Estas convulsiones se producen fundamentalmente en mujeres nulíparas de razas distintas de la blanca y de nivel socioeconómico bajo [41].

Aproximadamente, el 50% de los casos se desarrollan antes del parto, el 25% durante el parto y el 25% restante, en el post-parto [41]. Se produce eclampsia tardía del post-parto en el 16% de las pacientes y ésta se define como convulsiones producidas más de 48 horas después del parto, en pacientes con signos y síntomas de preeclampsia [42]. La causa de las convulsiones en la eclampsia todavía no se ha establecido totalmente, pero parece estar relacionada con al menos dos vías fisiopatológicas. La causa principal de la eclampsia parece ser el vasoespasmo cerebral grave. También se ha relacionado con este proceso la encefalopatía hipertensiva [43,44]. La eclampsia se asocia con un aumento significativo de la presión de perfusión cerebral, que no se compensa con un aumento de la resistencia cere-

brovascular, como en la preeclampsia grave, sino, por el contrario, con un descenso significativo en la resistencia cerebrovascular. La pérdida de autorregulación origina una sobreperfusión cerebral similar a la de las encefalopatías hipertensivas. Estos cambios pueden persistir hasta 4 días después del parto y se correlacionan con los artículos publicados en la literatura, que describen la aparición de eclampsia tardía en el período post-parto [44].

Tratamiento farmacológico de la eclampsia

1. Magnesio

El sulfato de magnesio es la base principal del tratamiento de la eclampsia. La mayoría de los tratamientos también incluyen el uso de medicaciones hipertensivas. En 1925 se describió por primera vez el tratamiento y la profilaxis con magnesio de las convulsiones eclámpicas [45].

Durante varios años, su uso se ha criticado y debatido, puesto que el tipo de acción del sulfato de magnesio se conoce poco y su eficacia no se ha establecido científicamente mediante estudios aleatorios. Recientemente, dos estudios demostraron que el sulfato de magnesio es eficaz como tratamiento y profilaxis de la eclampsia [46,47].

Tratamiento de las convulsiones. El magnesio es mejor que fenitoína y diacepán para el tratamiento y prevención de las convulsiones eclámpicas recurrentes [46]. El estado neonatal en el parto y la morbilidad neonatal fueron inferiores en hijos de madres que recibieron fenitoína o diacepán en comparación con las que recibieron magnesio [46].

El sulfato de magnesio puede considerarse actualmente como un tratamiento racional de las convulsiones eclámpicas. Las mujeres con eclampsia deberían recibir sulfato de magnesio, que debería seguirse administrando durante el trabajo del parto y el parto y, al menos, 24 horas después del parto. Se considera como una sustancia anticonvulsivante, que ejerce sólo un efecto leve y transitorio sobre la presión arterial [48-50]. También pueden producirse convulsiones eclámpicas en mujeres normotensas, por lo que reduciendo simplemente la presión arterial no se evita la eclampsia; debe usarse sulfato de magnesio. En un estudio aleatorio [51], Coetzee et al. encontraron una tasa de eclampsia del 0,3% en las pacientes que recibieron sulfato de magnesio combinado con medicaciones antihipertensivas. Las pacientes seleccionadas para recibir placebo combinado con un tratamiento antihipertensivo tuvieron una tasa de eclampsia del 3,2%.

Por tanto, la diferencia en el porcentaje de convulsiones representa el efecto aditivo del sulfato de magnesio superior al de la medicación antihipertensiva sola.

Prevención de las convulsiones. La eclampsia se asocia todavía con una elevada tasa de mortalidad materna. El sulfato de magnesio debería considerarse como un fármaco racional para la prevención de las convulsiones eclámpicas

[45]. En los Estados Unidos, generalmente, se recomienda la profilaxis con magnesio en mujeres con preeclampsia grave y también en mujeres con preeclampsia leve. En muchos países europeos, en Australia y Suráfrica, no se administra de forma rutinaria sulfato de magnesio, pero se administra más selectivamente en casos de sospecha clínica de eclampsia inminente. El estudio realizado por Lucas y sus colaboradores [47] demostró que el sulfato de magnesio es mucho más eficaz que la fenitoína para prevenir las convulsiones eclámpicas. Roberts [45] sugiere que el procedimiento ideal sería identificar al grupo de mujeres con alto riesgo y ofrecerles la profilaxis.

Witlin et al. [38] estudiaron de forma prospectiva a 445 mujeres con preeclampsia para identificar los factores que podrían ser clínicamente útiles para predecir el comienzo de la eclampsia. El concepto antiguo que indicaba una asociación entre los valores altos de proteinuria y la hipertensión grave con el aumento del riesgo de eclampsia (o abrupción placentaria) no se confirmó en este estudio. La incidencia de eclampsia se asoció con dolor de cabeza y reflejos de tendones profundos > 3. Ningún parámetro clínico ni de laboratorio pudo predecir con exactitud el desarrollo de eclampsia. Además, la morbilidad máxima asociada con la eclampsia se produjo en mujeres con gestación pretérmino que no recibieron atención médica, las cuales experimentaron el 50% de las convulsiones constatadas en este estudio. Actualmente, se está realizando el estudio internacional Magpie. El objetivo de este estudio es responder (definitivamente) a las cuestiones clínicamente importantes sobre si es necesario administrar magnesio intravenoso a todas las pacientes con preeclampsia grave y, si no, si es posible identificar a las pacientes que podrían mejorar con este tratamiento.

Las sales de magnesio potencian las acciones hipotensores de algunas sustancias, como, por ejemplo, nifedipina, porque ambos fármacos actúan sobre las funciones de los canales de calcio [52,53]. Por tanto, debe tenerse cuidado cuando se administra nifedipina, como antihipertensivo, junto con sulfato de magnesio. Aunque Fenakel et al. [33] afirmaron que la administración simultánea de nifedipina y sulfato de magnesio se tolera bien, se han publicado algunos casos de hipotensión importante como consecuencia de la combinación de estas sustancias [54-56]. En el uso clínico, el riesgo real de hipotensión grave parece ser pequeño (Sibai, comunicación personal).

2. Nimodipina

Tanto en la eclampsia como en la preeclampsia, aumentando el conocimiento y la comprensión de estas enfermedades, es posible diseñar un tratamiento más adecuado para controlar la vía fisiopatológica que actúe en cada paciente individual. Nimodipina es un bloqueante de calcio dihidropiridínico, que tiene efectos selectivos sobre la circulación cerebral. Se ha demostrado que alivia el vasoespasma cerebral en la eclampsia [57]. Aunque la proporción de convulsiones es mayor en mujeres con hipertensión crónica, los

resultados preliminares de un estudio internacional, multicéntrico, aleatorio y controlado para evaluar el uso de nimodipina en la profilaxis de las convulsiones han sido prometedores [43,58-60]. Están aumentando las evidencias de que la preeclampsia puede acompañarse de sobreperfusión (encefalopatía hipertensiva) o infraperfusión (isquemia) cerebral [61,62]. Se ha demostrado que el sulfato de magnesio y la nimodipina ejercen efectos opuestos sobre la presión de perfusión cerebral en mujeres con preeclampsia [59]. Esta diferencia puede explicar la incidencia de convulsiones en mujeres con hipertensión crónica, que reciben nimodipina y que no tienen vasoconstricción cerebral, y en las cuales puede existir una encefalopatía hipertensiva.

Se observó mayor probabilidad de alteración de la presión de perfusión cerebral en las mujeres preeclámpicas con dolor de cabeza que las mujeres sin ella. Se encontró dolor de cabeza en estados de sobreperfusión e infraperfusión. Belfort et al. [62] encontraron que las mujeres con preeclampsia leve complicada por dolor de cabeza tienen más probabilidades de tener una presión de perfusión cerebral inferior a la observada en mujeres gestantes normales. Las mujeres con preeclampsia grave y dolor de cabeza generalmente tienen una presión de perfusión cerebral por encima de la que se observa en mujeres gestantes sanas. A partir de estos resultados, se ha propuesto un concepto que considera que las convulsiones eclámpicas tienen una fisiopatología doble. En mujeres con convulsiones y presión arterial levemente elevada es probable que la isquemia cerebral sea la principal causa, pero en pacientes con presión arterial muy elevada es más probable que la encefalopatía hipertensiva y la sobreperfusión cerebral sean los factores etiológicos de la eclampsia. El conocimiento de la presión de perfusión cerebral subyacente podría servir de ayuda para elegir el fármaco profiláctico óptimo.

En aquellas situaciones en las que no se conoce la presión de perfusión cerebral, lo cual es frecuente en la práctica diaria, Belfort et al. [43] recomiendan el uso profiláctico del sulfato de magnesio en mujeres en las que la sobreperfusión cerebral pueda ser un problema (mujeres con hipertensión crónica y aquellas con preeclampsia superpuesta), mientras que un fármaco como nimodipina puede ser una buena alternativa en mujeres con sospecha de vasoespasmio cerebral grave asociado con elevación mínima de la presión arterial sistémica. Dentro de ciertos límites, el uso de nimodipina parece una buena alternativa como tratamiento profiláctico de las convulsiones, puesto que se administra por vía oral y carece de la necesidad de controlar las presiones arteriales, lo cual es necesario con la administración de sulfato de magnesio.

Tratamiento expectante y parto

El tratamiento definitivo de la eclampsia es el parto. Sin embargo, el estado materno debe estabilizarse antes. Una vez que la paciente eclámpica está estabilizada, se realiza la misma evaluación que para pacientes con preeclampsia

grave. En algunos casos (relativamente raros) de eclampsia precoz debe considerarse el tratamiento expectante, después de estabilizar satisfactoriamente el estado materno y si no existe sufrimiento fetal o restricción del crecimiento fetal importante. Debe darse a la paciente un conocimiento amplio sobre las ventajas y desventajas del tratamiento expectante o del parto rápido. En mujeres que se sometieron a parto vaginal fue menos frecuente la morbilidad grave materna durante el puerperio [63]. El tipo de parto está de acuerdo con las indicaciones obstétricas habituales.

Síndrome HELLP

Algunas complicaciones de la preeclampsia son hemólisis (H), elevación de las enzimas hepáticas (EL) y reducción de las plaquetas (LP). En 1982, Weinstein [64] introdujo el acrónimo HELLP para definir estas alteraciones de los parámetros de laboratorio, pero no se definió el valor de corte de las mismas. No se sabe por qué algunas mujeres con preeclampsia desarrollan el síndrome HELLP y otras no. La hemólisis, definida como la presencia de anemia hemolítica microangiopática, es la clave del síndrome HELLP. Se piensa que se debe al paso de hematíes a través de los pequeños vasos sanguíneos, con lesión de la íntima y deposición de fibrina. Los signos de hemólisis intravascular en el síndrome HELLP son: esquistocitos, glóbulos espinosos y policromasia en frotis de sangre periférica, consunción de haptoglobina y aumento de las concentraciones de bilirrubina y deshidrogenasa láctica [65,66]. La afectación hepática en el síndrome HELLP se asocia con lesiones periportales y/o parenquimáticas focales, con grandes depósitos hialinos de material similar a fibrina. Estos depósitos de material tipo fibrina, observados en los sinusoides, pueden obstruir el flujo sanguíneo y originar lesiones celulares y distensión de la cápsula hepática que produce dolor del cuadrante superior derecho o epigástrico y elevación de las enzimas hepáticas [67]. Otro signo definitorio del síndrome HELLP es el descenso de las plaquetas circulantes. Algunos factores desconocidos originan una activación plaquetaria intravascular indebida, que produce la secreción de tromboxano A₂ y serotonina. El tromboxano A₂ y la serotonina producen vasoespasmio, agregación plaquetaria y mayor aumento de la lesión endotelial superior al ya presente en la preeclampsia.

Que la trombocitopenia sea secundaria al aumento del consumo de plaquetas o a la destrucción de las mismas está de acuerdo con la observación del aumento de los megacariocitos en estudios sobre médula ósea [30].

La incidencia publicada de síndrome HELLP en pacientes con preeclampsia oscila desde el 4 al 12%, dependiendo de los criterios que se utilizan para definir el síndrome [68]. La incidencia es máxima entre mujeres mayores blancas y multíparas. El síndrome HELLP se produce en el post-parto en el 30% de los casos, desarrollándose, en general, 48 horas después del parto [67,69]. Sibai [67]

sugirió algunas cifras estándar de los parámetros de laboratorio para diagnosticar el síndrome. Se propusieron los siguientes criterios para diagnosticar el síndrome HELLP: (1) hemólisis, definida por un frotis de sangre periférica alterado, aumento de la bilirrubina ($\geq 1,2$ mg/dl [≥ 17 $\mu\text{mol/l}$]), aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH > 600 U/l); (2) elevación de las enzimas hepáticas, definida como un aumento de la aspartato aminotransferasa (AST ≥ 70 U/l o 3 DE por encima de la media del laboratorio del hospital) y aumento de LDH; (3) cifras bajas de plaquetas, definidas por un recuento de plaquetas de $< 100 \times 10^9$ células/l. Usando estos criterios estrictos, la incidencia de síndrome HELLP en pacientes con eclampsia-preeclampsia grave tratadas en un centro de atención terciaria fue del 20-25% [69-71]. Otra definición utiliza una clasificación triple, en la cual el síndrome HELLP se define por la presencia de cifras bajas de plaquetas ($< 150 \times 10^9$ células/l), evidencia de hemólisis y aumento de las concentraciones de LDH o AST o alanina aminotransferasa (ALT), considerando los umbrales de LDH y transaminasas en los límites superiores de los valores normales de la gestación del laboratorio del hospital.

Esta clasificación se basa en el recuento de plaquetas: clase 1, $\leq 50 \times 10^9$ células/l; clase 2, entre $> 50 \times 10^9$ y $< 100 \times 10^9$ células/l; clase 3, entre $> 100 \times 10^9$ y $< 150 \times 10^9$ células/l [72]. Con este sistema de clasificación, la incidencia de síndrome HELLP (clase 1) fue del 24,4% en pacientes con preeclampsia grave. En pacientes con síndrome HELLP de clase 1 y clase 2, la incidencia de eclampsia y alteraciones de la coagulación fue del 12,0 y 12,2%, respectivamente. La identificación de las pacientes con síndrome HELLP de clase 3 tiene escasa significación clínica [73].

Debe destacarse que estas clasificaciones o valores de corte estrictos son bastante arbitrarias. Básicamente, el síndrome HELLP significa preeclampsia con signos de afectación orgánica y, por tanto, preeclampsia grave. El pronóstico materno y perinatal se determina principalmente por la edad gestacional al comienzo, y el momento del diagnóstico clínico, y no por la presencia o ausencia de signos y síntomas sugerentes de síndrome HELLP [27,74].

Igual que en la eclampsia y otras formas de preeclampsia complicada, el procedimiento ideal sería identificar al grupo de mujeres que tienen un riesgo elevado de desarrollar el síndrome HELLP, de forma que fuera posible hacer una intervención apropiada o trasladar a la paciente a un centro de atención terciaria. La haptoglobina, la glutatión S-transferasa p y la glutatión S-transferasa α son marcadores sensibles y precoces de hemólisis y daño hepatocelular en el síndrome HELLP [75-77].

Magee et al. [78] realizaron un estudio usando espectroscopía de resonancia magnética del hígado en pacientes con síndrome HELLP para identificar a las mujeres con riesgo de progresión a necrosis hepática y otras disfunciones orgánicas.

Respecto al síndrome HELLP grave, los resultados no fueron concluyentes. Se demostró que las pacientes, con o

sin síndrome HELLP leve a moderado, definido por unos valores de aspartato aminotransferasa < 1000 U/l, tenían un metabolismo hepático esencialmente normal.

Tratamiento del síndrome HELLP

Tratamiento de intercambio plasmático

Se han propuesto algunos tratamientos específicos para el tratamiento del síndrome HELLP. Igual que para el tratamiento de otros trastornos hemolíticos microangiopáticos, como el síndrome urémico hemolítico y la púrpura trombocitopénica trombótica, se ha recomendado el uso de plasmaféresis de intercambio con plasma reciente congelado como tratamiento de los casos de síndrome HELLP persistente [35,72]. Puesto que la plasmaféresis de intercambio es un procedimiento agresivo y caro, de valor cuestionable, que conlleva un riesgo elevado de transmisión de infecciones por el plasma, en general, no se recomienda su realización.

Corticosteroides

Algunos tratamientos que se utilizan tradicionalmente para combatir los trastornos inflamatorios se han utilizado con éxito en algunas pacientes con síndrome HELLP [79]. El efecto observado con el tratamiento anti-inflamatorio indica que algunos casos de preeclampsia y síndrome HELLP tienen una patogenia inmunológica [80]. Se investigó el uso de corticosteroides, después de observar que su administración para inducir maduración del pulmón fetal ejercía un efecto beneficioso temporal sobre los parámetros de laboratorio del síndrome HELLP en la madre [80].

Se emprendieron algunos estudios para evaluar el efecto del síndrome HELLP antes y después del parto y establecer el tratamiento más eficaz con corticosteroides [82-84]. La recuperación se aceleró mediante la administración de corticosteroides en el puerperio. Las alteraciones hematólogicas vuelven a manifestarse después de terminar el tratamiento prenatal. Hasta ahora, las dosis altas de corticosteroides han demostrado ser eficaces para estabilizar la enfermedad de las pacientes el tiempo suficiente para retrasar temporalmente el parto (por ejemplo, con el fin de facilitar el traslado a un centro de atención terciaria) y la recuperación rápida de la paciente después del parto [82,83].

Se han producido algunas secuelas maternas y fetales cuando se administran varios ciclos de corticosteroides antes del parto. Son necesarios nuevos estudios para evaluar los efectos de generalizar la administración de corticosteroides para el mantenimiento de la estabilidad y permitir un tratamiento expectante [85-87].

Prostaciclina

La prostaciclina administrada por vía intravenosa es un vasodilatador potente y es el inhibidor más potente de la agregación plaquetaria que se conoce. En un modelo canino se demostró que prostaciclina y quetanserina eran inhibidores eficaces de la agregación plaquetaria en el 97% y más del

90%, respectivamente, de los animales expuestos a estos fármacos [80]. Por esto, su uso podría ser beneficioso en el síndrome HELLP, que es una complicación de la preeclampsia que se caracteriza por la reducción de las plaquetas. Se usó prostaciclina con éxito en el tratamiento de algunos pacientes con trombocitopenia y síndrome HELLP [8,89].

Bloqueantes de los receptores de serotonina:

Puesto que la preeclampsia se considera como un trastorno del endotelio que origina un aumento de la agregación plaquetaria, el bloqueo selectivo de los efectos vasoconstrictores y de agregación plaquetaria de la serotonina - mediados por el receptor de serotonina S_2 - puede considerarse una opción farmacoterapéutica atractiva para el tratamiento de la preeclampsia grave. El bloqueo de los receptores S_2 con quetanserina puede contrarrestar la vasoconstricción dependiente de serotonina y el aumento de la agregación plaquetaria característico de la preeclampsia.

Spitz et al. describieron los efectos beneficiosos de la administración de quetanserina en el síndrome HELLP, observando una elevación del recuento plaquetario y alivio considerable del dolor epigástrico [90]. Concluyeron que quetanserina podría ser especialmente eficaz para el tratamiento del síndrome HELLP. En un estudio en que se comparó el uso de quetanserina con dihidralacina, la incidencia del síndrome HELLP fue significativamente más baja en pacientes que recibieron quetanserina [24]. En un estudio retrospectivo en el que participaron 169 pacientes que recibían quetanserina y 146 pacientes que recibían dihidralacina, los resultados del laboratorio indicaron un efecto beneficioso de quetanserina sobre el recuento plaquetario y las enzimas hepáticas. Además, se encontró una diferencia significativa en la incidencia post-parto del síndrome HELLP en estas pacientes con preeclampsia grave, que fue del 11% con quetanserina frente al 30% con dihidralacina [91].

Tratamiento expectante y parto

El tratamiento de las pacientes con síndrome HELLP es básicamente el mismo que con preeclampsia grave.

Igual que en la preeclampsia grave, el parto es el tratamiento de elección, sin embargo, se debe saber que en un 30% de pacientes, el síndrome HELLP puede producirse después del parto. Sibai et al. [69] descubrieron que el síndrome HELLP se asociaba con morbilidad materna grave, especialmente cuando surgía en el período post-parto. Las complicaciones asociadas con el síndrome HELLP son abrupción placentaria, fallo renal agudo, hematoma hepático, rotura hepática, edema pulmonar y ascitis. El desarrollo de coagulación intravascular diseminada en mujeres con síndrome HELLP se debe principalmente a otras enfermedades sobrepuestas, como abrupción placentaria, muerte fetal o hematoma hepático.

El tratamiento expectante de las pacientes con síndrome HELLP, aunque teóricamente es favorable para el feto que está lejos del período a término, es incluso más controvertido que en pacientes con preeclampsia grave que no pre-

sentan esta complicación [70]. La necesidad de terminar la gestación inmediatamente cuando se diagnostica el síndrome HELLP [9,64,67,92] ha sido discutida por algunos autores [27,74,93]. Visser y Wallenburg [27] compararon 128 casos de síndrome HELLP antes de las 34 semanas de gestación con 128 casos equiparados de preeclampsia grave sin síndrome HELLP, que fueron tratados todos de forma expectante con expansión de volumen plasmático y vasodilatación, y no encontraron diferencias significativas en los resultados maternos o neonatales. Pampus et al. [93] comprobaron que las complicaciones maternas graves se producían al comienzo del síndrome HELLP y no se evitaban con la terminación inmediata de la gestación.

Por esto, el resultado perinatal adverso después del tratamiento expectante de las gestaciones complicadas por hipertensión con o sin síndrome de HELLP se predice mejor por la edad gestacional al comienzo de la enfermedad y por la gravedad de la hipertensión que por la magnitud de la alteración de los resultados de las pruebas de laboratorio. Como consecuencia, el tratamiento clínico experto que intenta prolongar la gestación puede ser adecuado en pacientes con síndrome HELLP de comienzo muy precoz. Las evidencias disponibles actualmente indican que es posible conseguir una situación materna estable en la mayoría de las pacientes con síndrome HELLP. En estos casos, la enfermedad fetal indica finalmente el período del parto. En dicho marco, el porcentaje de variación de los parámetros de laboratorio y de los signos clínicos de deterioro, como náuseas, vómitos y dolor epigástrico tienen valores predictivos fuertes y deben controlarse cuidadosamente [94].

Aunque el parto es la curación definitiva, intrínsecamente, la cesárea no es la vía óptima para curar a la madre. El desarrollo de una cesárea se asoció significativamente con el aumento de morbilidad materna grave en mujeres con síndrome HELLP [73]. El síndrome HELLP en sí no es una indicación de cesárea.

Vigilancia materna

La evaluación de la situación materna consiste en el control de la presión arterial, determinación de los parámetros de laboratorio, excreción de proteínas en orina, volumen de orina, síntomas maternos (dolor de cabeza, trastornos visuales, dolor epigástrico) y reflejos patelares.

Determinación de la presión arterial

Las medidas exactas de la presión arterial son fundamentales para guiar el tratamiento de la hipertensión en la gestación y son también esenciales para evitar tratamientos inadecuados o innecesarios [95]. La medida de la presión intraarterial se considera como el método más exacto para determinar la presión arterial, pero no es factible en la práctica clínica diaria. Los datos que están a nuestro alcan-

ce actualmente respecto a la presión arterial relacionada con los resultados del embarazo se han obtenido mediante esfigmomanómetro. La determinación de la presión arterial mediante un esfigmomanómetro de mercurio es el mejor método no agresivo para realizar la toma de decisión obstétrica [2,96]. La mayoría de las discusiones se centran alrededor de la cuestión de qué ruido de Korotkoff se debe utilizar, la fase IV o la fase V, para registrar la presión arterial diastólica en la gestación [97,98]. Éste es un tema importante, puesto que la mayoría de los estudios de tratamiento y muchos protocolos de tratamiento consideran el valor de la presión arterial diastólica obtenido en la fase IV como el umbral de intervención. Después de realizar un estudio aleatorio, comparando el tratamiento de las gestaciones hipertensivas mediante la fase IV o V de Korotkoff [45], se ha recomendado recientemente que se use la fase V, que es más reproducible que la fase IV para medir la presión arterial diastólica en la gestación [99,100].

No existe un umbral establecido de la presión arterial, a partir del cual deba comenzarse el tratamiento farmacológico basado en la auto-monitorización y la monitorización ambulatoria automática [2]. Ni los monitores automáticos oscilatorios de la presión arterial ni los oscilométricos se han validado para su uso en la preeclampsia [96,101].

Evaluación de la preeclampsia mediante pruebas de laboratorio

La preeclampsia grave puede ser rápidamente progresiva. Existen varias pruebas de laboratorio que ayudan al clínico a diferenciar la preeclampsia-eclampsia de la hipertensión crónica y ayudar a la evaluación y predicción de la gravedad del proceso. Las pruebas sistemáticas de laboratorio para la evaluación de la preeclampsia grave son las determinaciones de hemoglobina, hematocrito, recuento plaquetario, ácido úrico, creatinina y función hepática. El porcentaje de variación de los parámetros de laboratorio puede ser tan informativo o incluso más que los valores absolutos de la enfermedad de la paciente. La hemoconcentración reflejada por el aumento del hematocrito y de la hemoglobina es un fenómeno bien conocido en pacientes con preeclampsia grave. El grado de hemoconcentración es paralelo a la gravedad de la enfermedad [9]. Los valores pueden descender en presencia de anemia hemolítica microangiopática, que puede confirmarse haciendo un frotis de sangre periférica. El descenso del recuento plaquetario y la tasa de descenso indica preeclampsia grave. La hiperuricemia es un indicador fiable del diagnóstico de preeclampsia y las concentraciones séricas son un buen indicador de la gravedad de la enfermedad [102]. Los niveles elevados de aminotransferasas se asocian con afectación hepática y los niveles elevados de lactato deshidrogenasa se asocian con hemólisis y afectación hepática en la preeclampsia grave. Los valores iniciales de ácido úrico, deshidrogenasa láctica o aspartato aminotransferasa indican el desarrollo de morbilidad materna grave [94].

Las concentraciones de albúmina sérica pueden descender incluso en ausencia de proteinuria y pueden reflejar pérdida capilar o afectación hepática. En las gestaciones normales, las enzimas hepáticas están más bajas que los intervalos de referencia fuera de la gestación que se utilizan por los técnicos como sistema para determinar la normalidad [103].

La proteinuria debe controlarse, puesto que no sólo confirma la preeclampsia y es esencial para su diagnóstico, sino que también está relacionada con la gravedad de la enfermedad. La prueba diagnóstica "ideal" es la valoración de proteínas en orina de 24 horas [104]. Esta prueba debería realizarse para confirmar la presencia de proteinuria significativa e idealmente debería repetirse para el control posterior. La recogida de muestras de orina de 24 horas puede presentar algún problema de aceptación de la paciente. Para obtener el resultado se necesitan al menos 24 horas. Los resultados de la valoración aleatoria de la proteinuria con tiras reactivas se correlacionan poco con las de la muestra de orina de 24 horas [105]. El cociente proteínas/creatinina en orina puede ser una opción más simple y más rápida para controlar la proteinuria, puesto que se ha demostrado que se relaciona fuertemente con la proteinuria de 24 horas [104,106]. La presencia de más de 5 g de proteínas en una muestra de orina de 24 horas es un criterio para la definición de preeclampsia grave. Sin embargo, la relación entre el grado de proteinuria materna y el resultado materno o fetal en pacientes con preeclampsia grave tratadas de forma expectante no está claro. En dos estudios, al menos, no se ha encontrado ninguna relación entre el resultado y el grado de proteinuria [107,108]. Si no existe enfermedad renal previa, el comienzo de la proteinuria es el mejor indicador de preeclampsia superpuesta [7].

El aumento de la concentración de fibronectina y el descenso de la concentración de antitrombina III parecen ser buenas pruebas para diferenciar la preeclampsia de la hipertensión crónica. Este conocimiento puede ser útil para decidir las estrategias de tratamiento.

No se recomienda realizar sistemáticamente estudios de coagulación como estudios de *screening* de pacientes con preeclampsia, pero se realizan cuando están indicados clínicamente (abrupción placentaria, síndrome HELLP grave). Se ha sugerido que la haptoglobina es un marcador sensible de la hemólisis en la evaluación del síndrome HELLP [102].

Están claras las razones para controlar el desarrollo de los síntomas maternos, como dolor de cabeza, trastornos visuales, náuseas, vómitos, dolor epigástrico y flaccidez del cuadrante superior derecho y de un signo clínico, que es el aumento de los reflejos tendinosos patelares, puesto que sugieren una afectación orgánica significativa [38,94].

Control hemodinámico agresivo

Finalmente, el control hemodinámico agresivo con un catéter en la arteria pulmonar puede estar indicado en algu-

nos casos complicados de preeclampsia. Las indicaciones para realizar intervenciones terapéuticas guiadas por un catéter en la arteria pulmonar son oliguria, hipertensión y edema pulmonar resistentes. Un subgrupo de mujeres con algunas enfermedades cardíacas pueden necesitar monitorización alrededor del parto o intraoperatoria [109]. Las medidas agresivas de la presión venosa central y de la presión de enclavamiento de los capilares pulmonares concuerdan poco. En mujeres preeclámpsicas, en las que puede ser esencial una expansión de volumen importante o una restricción de volumen, la cateterización del corazón derecho debería considerarse como una guía para el tratamiento, puesto que las medidas de la presión venosa central no reflejan exactamente la presión de enclavamiento de los capilares pulmonares de mujeres gestantes hipertensas [110]. Por tanto, cuando se toma la decisión de que una paciente necesita monitorización hemodinámica agresiva, debe utilizarse un catéter de la arteria pulmonar. En general, las molestias y los riesgos de las mujeres gestantes, atribuibles al procedimiento de colocación del catéter, son similares con catéteres de la arteria pulmonar y de una vena central, y con el catéter de la arteria pulmonar no sólo se consigue una valoración fiable de las presiones de llenado centrales, sino que también puede obtenerse una gran cantidad de información adicional [30].

Los catéteres de las arterias pulmonares no son, en sí, terapéuticos y el tratamiento dirigido hemodinámicamente no influye en el resultado materno de pacientes tratadas de forma expectante [24]. En la práctica, las técnicas hemodinámicas agresivas son necesarias pocas veces en pacientes con trastornos hipertensos graves. Debe investigarse más profundamente si la ecocardiografía puede usarse para evaluar eficazmente a pacientes que de otra manera necesitarían cateterización de la arteria pulmonar [11].

Tratamiento post-parto

En el período post-parto, los clínicos deberían permanecer alerta respecto a las complicaciones maternas. Debe controlarse el balance de líquidos, puesto que la mayoría de los casos de edema se producen en el post-parto [112]. No es necesario realizar análisis de sangre sistemáticamente en este estadio, a menos que existan alteraciones antes del parto o durante el parto, en cuyo caso, éstas deben controlarse hasta que vuelvan a la normalidad.

Debe vigilarse el desarrollo de dolor de cabeza, trastornos visuales, náuseas, vómitos y los dolores epigástricos, puesto que se observa la relación de estos síntomas con el síndrome HELLP y la eclampsia en un porcentaje tan alto como del 30% en el post-parto. La medicación antihipertensiva intravenosa y los anticonvulsivos en la preeclampsia grave generalmente pueden interrumpirse 40 horas después del parto. Sin embargo, algunas mujeres que han sido dadas de alta del hospital necesitarán medicación antihipertensiva al menos durante 14 días después del parto. Si la presión arterial y la proteinuria no regresan a los valores

normales a los tres meses del parto, debe sospecharse una alteración primaria subyacente.

Vigilancia fetal

Esta revisión concluye con algunos datos importantes respecto al control fetal en casos de preeclampsia materna.

La evaluación de la situación fetal consiste en la valoración del crecimiento fetal o el perfil biofísico (volumen de líquido amniótico y frecuencia cardíaca fetal, respiración, movimientos y tono) y velocimetría doppler de la arteria umbilical y uterina. Cada modalidad de tratamiento tiene sus propios objetivos. Puede utilizarse cardiotocografía para definir el sufrimiento fetal agudo, mientras que la prueba ecográfica de restricción del crecimiento fetal, el descenso del volumen amniótico y la alteración de velocimetría doppler reflejan un compromiso crónico de la situación fetal.

La estimación de la tasa de crecimiento fetal es importante, puesto que el retraso en el crecimiento intrauterino es una manifestación clínica de hipertensión grave (Tabla 1) [40]. La incidencia de retraso del crecimiento intrauterino a lo largo de la gestación es un reflejo de un funcionamiento útero-placentario deficiente. La presencia de retraso del crecimiento intrauterino significativo, aumento del cociente perímetro cefálico/perímetro abdominal o ausencia de crecimiento en exploraciones consecutivas es un aviso de aumento del riesgo de estrés fetal y debe determinar la monitorización fetal intensa mediante cardiotocografía e intervención adecuada en el tiempo.

La valoración y el control del volumen de líquido amniótico parece ofrecer ventajas ilimitadas adicionales, puesto que no se ha encontrado ninguna asociación entre el índice de líquido amniótico y el bienestar perinatal en pacientes tratadas de forma expectante [35].

Los estudios de ecografía doppler son frecuentes en el tratamiento de las gestaciones complicadas por hipertensión y se han convertido en un instrumento indirecto para valorar el bienestar fetal. La alteración de la velocimetría doppler de la arteria umbilical y, especialmente, la observación de flujo telediastólico ausente o inverso se asocian con empeoramiento progresivo del resultado perinatal [113,114].

Los tipos de onda de velocidad doppler prenatal de los vasos sanguíneos fetales, especialmente de la circulación cerebral, pueden usarse para examinar la redistribución hemodinámica (efecto de economía cerebral) en fetos con retraso del crecimiento [115].

Puede considerarse la posibilidad de monitorizar la frecuencia cardíaca fetal preparto en el momento en que el feto comprometido tiene alguna posibilidad de supervivencia. La duración de la gestación debe tenerse en cuenta cuando se valoran los modelos de frecuencia cardíaca fetal, puesto que los modelos normales dependen de la edad gestacional.

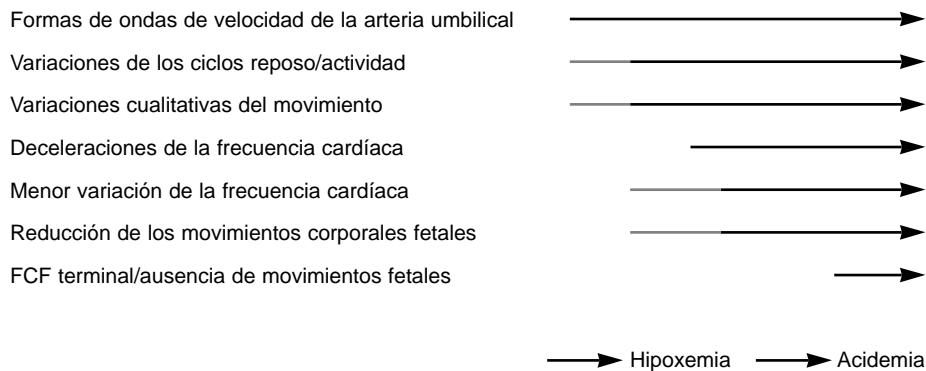


Figura 1. Orden sugerido de las variaciones de la frecuencia cardíaca y modelos de comportamiento, que se producen con el deterioro progresivo del feto con retraso del crecimiento. Con autorización de Bekedam [122].

Las aceleraciones son las principales características del “modelo de frecuencia cardíaca fetal reactiva” y se consideran como la prueba principal de la salud fetal. Una frecuencia cardíaca fetal inicial por debajo de 100 o por encima de 150 latidos por minuto, la ausencia de aceleraciones durante más de 45 minutos, el descenso o la ausencia de variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal y la presencia de deceleraciones repetidas son signos típicos de alteración del modelo de frecuencia cardíaca fetal en el período prenatal [116]. El descenso de la incidencia de aceleraciones y del grado de variabilidad de la frecuencia cardíaca es un resultado constante particularmente en fetos con restricción del crecimiento. La medicación administrada a la madre, debida al estado materno o por indicaciones fetales (por ejemplo, corticosteroides), puede afectar significativamente al modelo de frecuencia cardíaca fetal [116,117].

Las pruebas del perfil biofísico se propusieron como un medio más exacto para valorar la salud fetal que el uso de variables individuales. Sin embargo, debe recordarse que algunos componentes del perfil son más predictivos del resultado de la gestación que otros y que la interpretación de la puntuación biofísica depende de la edad gestacional porque la capacidad del feto para realizar algunos componentes está relacionada con su madurez. Los parámetros dominantes del perfil biofísico son el volumen del líquido amniótico, los movimientos fetales y el modelo de frecuencia cardíaca fetal. El tono fetal está relacionado con los movimientos fetales, que, igual que la respiración fetal, puede estar ausente durante períodos de tiempo largos [118].

Respecto al tratamiento expectante de la hipertensión materna asociada a la gestación, en un estudio que evaluó el desarrollo a los 2 años de los hijos de mujeres tratadas de forma expectante no se demostró ningún aumento del riesgo de parálisis cerebral debido al tratamiento expectante [118,119]. El período óptimo de parto de los fetos con restricción del crecimiento sigue siendo dudoso. El estudio GRIT, que se está realizando actualmente, puede responder a la cuestión de cuál es el mejor momento para realizar el parto de un feto con restricción del crecimiento.

La situación de un feto con restricción de crecimiento puede valorarse bastante exactamente por control secuencial de las formas de las ondas doppler, trazados de la frecuencia cardíaca fetal y modelos de movimiento.

La alteración de las formas de las ondas de la arteria umbilical son un signo precoz de compromiso de la función útero-placentaria y, generalmente, preceden a cambios en la cardiotocografía [120]. El intervalo entre la incidencia de alteraciones de los índices doppler de la arteria umbilical y la aparición de hipoxemia fetal pueden variar considerablemente. La reducción de los movimientos fetales y la incidencia de alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal prenatal; las deceleraciones y/o reducción de la variación de la frecuencia cardíaca son fenómenos relativamente tardíos [21]. En la Figura 1 se muestra la secuencia de episodios propuesta para definir el deterioro de la situación fetal.

No se ha establecido la frecuencia óptima, con la cual deberían realizarse muchas de las pruebas mencionadas antes, pero debería depender de la gravedad de la situación materna y fetal, de la edad gestacional y de los medios disponibles. De saberse que el aumento de la frecuencia y el grado de control fetal preparto producirán un aumento de la probabilidad de observar “alteraciones” y, como consecuencia, un aumento de la probabilidad de realizar una intervención obstétrica [116].

Conclusión

La patogenia de la preeclampsia sigue siendo desconocida. Las teorías actuales no permiten predecir qué mujer en particular desarrollará complicaciones hipertensivas relacionadas con la gestación. No existe ninguna prueba de *screening* ideal. Puesto que la predicción y la prevención siguen siendo poco satisfactorias, las gestaciones seguirán complicándose con preeclampsia. Se acepta más o menos generalmente que la expansión de volumen plasmático es necesaria en pacientes con preeclampsia grave, cuando la

administración intravenosa de fármacos antihipertensivos potentes está indicada. La preeclampsia grave se caracteriza por hipovolemia relativa.

La expansión de volumen es probablemente beneficiosa para prevenir un descenso repentino y profundo de la presión arterial, después de la iniciación de la medicación antihipertensiva. La expansión de volumen puede, por tanto, evitar los efectos negativos de los antihipertensivos potentes sobre la perfusión útero-placentaria, que, en algunos casos, puede incluso mejorar, pero debe destacarse que se basa en un concepto teórico y no en la evidencia obtenida en estudios aleatorios. El grado de tratamiento y control depende de los signos y síntomas clínicos y del momento del comienzo de la preeclampsia, que también es una expresión de la gravedad de la enfermedad. En la preeclampsia de comienzo precoz, con o sin síndrome HELLP, el parto puede retrasarse por indicaciones fetales. En algunos casos de preeclampsia grave puede recomendarse tratamiento expectante después de que pase el tiempo requerido para administrar corticosteroides, pero sólo en un centro de atención terciaria con instalaciones de cuidados intensivos maternos y neonatales adecuadas.

El aumento del conocimiento de los procesos fisiopatológicos subyacentes que participan en el desarrollo de la preeclampsia y las complicaciones diversas puede guiar la toma de decisiones terapéuticas.

Referencias

- [1] Lowe SA, Rubin PC. The pharmacological management of hypertension in pregnancy. *J Hypertens* 1992; 10:201-7.
- [2] Rey E, LeLorier J, Burgess E, Lange IR, Leduc L. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157: 1245-54.
- [3] Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B. Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:221-58.
- [4] Commissie Kwaliteit NVOG. Richtlijn Nr. 6 Zwangerschapshypertensie. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1999;112:249-52.
- [5] Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LCI. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LCI, editors. *Williams obstetrics*. 19th ed. London: Prentice-Hall, 1993. Chapter 36, p. 763-817.
- [6] Redman CWG. Hypertension in pregnancy. In: De Swiet M, editor. *Medical disorders in obstetric practice*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1995. p. 182-225.
- [7] Sibai BM. Drug therapy: treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996;335:257-65.
- [8] Walker JJ. Hypertensive drugs in pregnancy. Antihypertension therapy in pregnancy, preeclampsia, and eclampsia. *Clin Perinatol* 1991;18:845-73.
- [9] National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1691-712.
- [10] Bolle AC, van Geijn HP, Dekker GA. Pharmacological treatment of severe hypertension in pregnancy and the role of serotonin-receptor blockers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000, in press.
- [11] Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:978-84.
- [12] Jong de CL, Dekker GA, Sibai BM. The renin-angiotensinaldosterone system in preeclampsia. A review. *Clin Perinatol* 1991;18:683-711.
- [13] Visser W, Wallenburg HC. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. *Hypertension* 1991;17:1072-7.
- [14] Allen DG, Davey DA, Dacre D. Plasma volume expansion in pregnancy hypertension. *S Afr Med J* 1988;73:518-21.
- [15] Gallery ED, Delprado W, Gyory AZ. Antihypertensive effect of plasma volume expansion in pregnancy-associated hypertension. *Aust NZ J Med* 1981;11:20-4.
- [16] Gallery ED, Mitchell MD, Redman CW. Fall in blood pressure in response to volume expansion in pregnancy-associated hypertension (pre-eclampsia): why does it occur? *J Hypertens* 1984;2: 177-82.
- [17] Belfort MA, Uys P, Dommissie J, Davey DA. Haemodynamic changes in gestational proteinuric hypertension: the effects of rapid volume expansion and vasodilator therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:634-41.
- [18] Cotton DB, Longmire S, Jones MM, Dorman KF, Tessem J, Joyce TH. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: effects of intravenous nitroglycerin coupled with blood volume expansion. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1053-9.
- [19] Visser W. Hemodynamic studies in preeclampsia: implications for management [thesis]. Rotterdam: EUR, 1995.
- [20] Wasserstrum N, Kirshon B, Willis RS, Moise Jr. KJ, Cotton DB. Quantitative hemodynamic effects of acute volume expansion in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989;73:546-50.
- [21] Karsdorp VH, van Vugt JM, Dekker GA, van Geijn HP. Reappearance of end-diastolic velocities in the umbilical artery following maternal volume expansion: a preliminary study. *Obstet Gynecol* 1992;80:679-83.
- [22] Kirshon B, Moise Jr KJ, Cotton DB, et al. Role of volume expansion in severe pre-eclampsia. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167:367-71.
- [23] Sehgal NN, Hitt JR. Plasma volume expansion in the treatment of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:165-8.
- [24] Bolte AC, Eyck Jv, Kanhai HH, Bruinse HW, Geijn HPV, Dekker GA. Ketanserin versus dihydralazine in the management of severe early-onset preeclampsia: maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:371-7.
- [25] Dekker GA, van Geijn HR. Hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992;4:10-27.
- [26] Visser W, Wallenburg HC. Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 254 consecutive patients with severe preeclampsia remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;63: 147-54.
- [27] Visser W, Wallenburg HC. Temporising management of several preeclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:111-7.
- [28] Belfort M, Akovic K, Anthony J, Saade G, Kirshon B, Moise KJ. The effect of acute volume expansion and vasodilatation with verapamil on uterine and umbilical artery Doppler indices in severe preeclampsia. *J Clin Ultrasound* 1994;22:317-25.
- [29] Visser W, Pampus MGv, Treffers PE, Wallenburg HC. Perinatal results of hemodynamic and conservative temporizing treatment in severe pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;53:175-81.
- [30] Clark SL, Cotton DB, Hankins GDV, Phelan JR. Complications of preeclampsia. In Clark SL, Cotton DB, Hankins GDV, Phelan JP, editors. *Critical care obstetrics*. 3rd ed. Malden: Blackwell Scientific Publications, 1997. Chapter 14, p. 251-89.
- [31] Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:907-19.
- [32] Allen C, Glasziou P, Adel MC. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 1999;354:1229-33.
- [33] Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z, Lurie S, Katz Z, Shoham N. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991;77:331-7.
- [34] Chari RS, Friedman SA, O'Brien JM, Sibai BM. Daily antenatal tes-

- ting in women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1207-10.
- [35] Hook JW. Management of complicated preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23:79-90.
- [36] Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990;76: 1070-5.
- [37] Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28-32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:818-22.
- [38] Witlin AG, Saade GR, Mattar F, Sibai BM. Risk factors for abruptio placentae and eclampsia: analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1322-9.
- [39] Moodley J, Rajapogal M. Maternal and perinatal outcome associated with hypertensive crises of pregnancy. *Hypertens Pregn* 1998;17:43-53.
- [40] ACOG technical bulletin. Hypertension in pregnancy. Number 219—January 1996. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53:175-83.
- [41] Sibai BM. Pre-eclampsia-eclampsia. Current problems in obstetrics. *Gynecol Fertil* 1990;13:3-45.
- [42] Sibai BM, Eclampsia VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1049-54.
- [43] Belfort MA, Anthony J, Saade GR. Prevention of eclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23:65-78.
- [44] Williams KP, Wilson S. Persistence of cerebral hemodynamic changes in patients with eclampsia: A report of three cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1162-5.
- [45] Roberts JM. Magnesium for preeclampsia and eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333:250-1.
- [46] Which anticonvulsant for women with eclampsia? evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;345:1455-63.
- [47] Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333:201-5.
- [48] Cotton DB, Gonik B, Dorman KF. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: acute effects of intravenous magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:162-5.
- [49] Dandavino A, Woods Jr. JR, Murayama K, Brinkman CR, Assali NS. Circulatory effects of magnesium sulfate in normotensive and renal hypertensive pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:769-74.
- [50] Young BK, Weinstein HM. Effects of magnesium sulfate on toxemic patients in labor. *Obstet Gynecol* 1977;49:681-5.
- [51] Coetzee EJ, Domisse J, Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:300-3.
- [52] Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* 1984;108:188-93.
- [53] Sibai BM, Ramanathan J. The case of magnesium sulphate in preeclampsia-eclampsia. *Int J Obstet Anesthesia* 1992; 1:167-75.
- [54] Davis WB, Wells SR, Kuller JA, Thorp Jr. JM. Analysis of the risks associated with calcium channel blockade: implications for the obstetrician-gynecologist. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:198-201.
- [55] Scardo JA, Brost BC, Sola E, et al. Severe hypotension with nifedipine-magnesium in severe pre-eclampsia: a hemodynamic observation. *J Maternal Fetal Invest* 1997;7:152-4.
- [56] Waisman GD, Mayorga LM, Camera MI, Vignolo CA, Martinotti A. Magnesium plus nifedipine: potentiation of hypotensive effect in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:308-9.
- [57] Belfort MA, Carpenter Jr. RJ, Kirshon B, Saade GR, Moise Jr. KJ. The use of nimodipine in a patient with eclampsia: color flow Doppler demonstration of retinal artery relaxation. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:204-6.
- [58] Belfort MA, Saade GR, Moise KJJ, et al. Nimodipine in the management of preeclampsia: maternal and fetal effects. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:417-24.
- [59] Belfort MA, Saade GR, Yared M, et al. Change in estimated cerebral perfusion pressure after treatment with nimodipine or magnesium sulfate in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:402-7.
- [60] Belfort MA, Anthony J, Saade G, et al. Interim report of the nimodipine vs. magnesium sulfate for seizure prophylaxis study: an international, randomized, controlled trial [abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178 (Suppl. S7).
- [61] Belfort MA, Grunewald C, Saade GR, Varner M, Nisell H. Preeclampsia may cause both overperfusion and underperfusion of the brain: a cerebral perfusion based model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:586-91.
- [62] Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, et al. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pro-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:814-21.
- [63] Cunningham FG, Gant NF. Management of eclampsia. *Semin Perinatol* 1994;18:103-13.
- [64] Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159-67.
- [65] Cunningham FG, Lowe T, Guss S, Mason R. Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. Preliminary observations with scanning electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:358-63.
- [66] Stratta P, Canavese C, Vercellone A. HELLP, Microangiopathic Hemolytic Anemia, and Preeclampsia. *Hypertens Pregn* 1993;12:487-96.
- [67] Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:311-6.
- [68] Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:501-9.
- [69] Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6.
- [70] Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:221-5.
- [71] 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;175:460-4.
- [72] Martin Jr. JN, Blake PG, Perry Jr. KG, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1500-9.
- [73] Martin Jr. JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1373-84.
- [74] Pampus MG, Wolf H, Westenberg SM, Post Javd, Bonsel GJ, Treffers PE. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with preeclampsia without HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;76:31-6.
- [75] Knapen ME, Mulder TP, Bisseling JG, Penders RH, Peters WH, Steegers EA. Plasma glutathione S-transferase alpha 1-1: a more sensitive marker for hepatocellular damage than serum alanine aminotransferase in hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 161-5.
- [76] Knapen MF, Peters WH, Mulder TP, Merkus HM, Jansen JB, Steegers EA. Plasma glutathione S-transferase Pi 1-1 measurements in the study of hemolysis in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregn* 1999;18:147-56.
- [77] Wilke G, Rath W, Schutz E, Armstrong VW, Kuhn W. Haptoglobin as a sensitive marker of hemolysis in HELLP-syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;39:29-34.
- [78] Magee LA, Dixon RM, Kemp GJ, Redman CW, Styles P. ³¹P magnetic resonance spectroscopy of the liver in HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:582-8.

- [79] Jones SL. HELLP! A cry for laboratory assistance: a comprehensive review of the HELLP syndrome highlighting the role of the laboratory. *Hematopathol Mol Hematol* 1998;11:147-71.
- [80] Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.
- [81] Magann EF, Martin RW, Isaacs JD, Blake PG, Morrison JC, Martin Jr. JN. Corticosteroids for the enhancement of fetal lung maturity: impact on the gravida with preeclampsia and the HELLP syndrome. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1993;33:127-31.
- [82] Magann EF, Perry Jr. KG, Meydrech EF, Harris RL, Chauhan SP, Martin Jr. JN. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1154-8.
- [83] Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin Jr. JN. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1148-53.
- [84] Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: the benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:304-9.
- [85] McKenna DS, Wittber GM, Samuels R. The effects of repeated doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function [abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:S15.
- [86] Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:709-17.
- [87] French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JR. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:114-21.
- [88] Ashton JH, Benedict CR, Fitzgerald C, et al. Serotonin as a mediator of cyclic flow variations in stenosed canine coronary arterial. *Circulation* 1986;73:572-8.
- [89] Belch JFF, Thornburn J, Greer IA, Sarfo S, Prentice CRM. Intravenous prostacyclin in the management of pregnancies complicated by severe hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1985;B4:75-86.
- [90] Spitz B, Witters K, Hanssens M, Assche FAv, Keith JC. Ketanserin a 5-HT₂ serotonergic receptor antagonist, could be useful in the HELLP syndrome. *Hypertens Preg* 1993;12:183-90.
- [91] Bolle AC, van Eyck J, Gaffar S, van Geijn HP, Dekker GA. Ketanserin, a better option in the treatment of preeclampsia? [abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:S 118.
- [92] Hamm W, Richardsen G, Bolte A. Die Bedeutung der frühzeitigen Diagnose und unverzuplichen Entbindung bei patientinnen mit HELLP-Syndrom. *Geburtsh u Frauenheilk* 1996;56:649-53.
- [93] Pampas MG. The HELLP syndrome: clinical course, underlying disorders and long-term follow-up [thesis]. Amsterdam: AMC, 1999.
- [94] Martin Jr. JN, May WL, Magann EF, Terrone DA, Rinehart BK, Blake PG. Early nsk assessment of severe preeclampsia: admission battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1407-14.
- [95] Petrie JC, O'Brien ET, Littler WA, Swiet MD. Recommendations on blood pressure measurement. *BMJ* 1986;293:611-5.
- [96] Franx A, Van der Post JA, an Montfrans GA, ruins HW. Comparison of auscultatory versus an oscillometric ambulatory blood pressure monitor in normotensive, hypertensive, and preeclamptic pregnancy. *Hypertens Preg* 1997;16:187-200.
- [97] Franx A, van der Post JA, Van Montfrans GA, Bruinse HW, Visser GH. The fourth sound of Korotkoff in pregnancy: a myth? [letter]. *Lancet* 1996;347:841.
- [98] Shennan A, Gupta M, Halligan A, Taylor DJ, Swiet Md. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet* 1996;347:139-42.
- [99] Brown MA, Buddle ML, Farrell T, Davis G, Jones M. Randomised trial of management of hypertensive pregnancies by Korotkoff phase IV or phase V. *Lancet* 1998;352:777-81.
- [100] Swiet MD. K5 rather than K4 for diastolic blood pressure measurement in pregnancy [Editorial]. *Hypertens Preg* 1999;18:iii-iv.
- [101] Natarajan P, Shennan AH, Penny J, Halligan AW, Swiet Md, Anthony J. Comparison of auscultatory and oscillometric automated blood pressure monitors in the setting of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1203-10.
- [102] Magann EF, Martin Jr. JN. The laboratory evaluation of hypertensive gravidas. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:138-45.
- [103] Girling JC, Dow E, Smith JH. Liver function tests in pre-eclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:246-50.
- [104] Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Exp Hyp Preg* 1986;B5:97-133.
- [105] Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170: 137-41.
- [106] Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Preg* 1999;18:209-18.
- [107] Schiff E, Friedman SA, Kao L, Sibai BM. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1313-6.
- [108] Chua S, Redman CW. Prognosis for pre-eclampsia complicated by 5 g or more of proteinuria in 24 h. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;43:9-12.
- [109] Invasive hemodynamic monitoring in obstetrics and gynecology. ACOG Technical Bulletin Number 175—December 1992. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;42:199-205.
- [110] Cotton DB, Gonik B, Dorman K, Harnst R. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: relationship of central venous pressure to pulmonary capillary wedge pressure. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:762-4.
- [111] Belfort MA, Mares A, Saade GR, Wen T, Rokey RA. Re-evaluation of the indications for pulmonary artery catheters in obstetrics: the role of 2D echocardiography and Doppler ultrasound [abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:S331.
- [112] Sibai BM, Mable BC, Harvey CJ, Gonzalez AR. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1174-9.
- [113] Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet* 1994;344:1664-8.
- [114] Farmakides G, Schulman H, Schneider E. Surveillance of the pregnant hypertensive patient with Doppler flow velocimetry. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:387-94.
- [115] Reuwer PJHM, Wladimiroff JW. Interpretatie van Doppler diagnostiek. In: Nijhuis JG, Essed GGM, Geijn HPv, Visser GHA, editors. *Foetale bewaking*. Maarsen: Elsevier Bunge, 1998. Chapter 10, p. 111-20.
- [116] Geijn HPv. Antepartum assessment of fetal condition by means of cardiotocography. *Curr Obstet Gynaccol* 1997;7:87-92.
- [117] Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaccol* 1997;104:1239-47.
- [118] Antopartum fetal testing. In: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LCI? editors. *Williams obstetrics*. 19th ed. London: Prentice-Hall, 1993. Chapter 45, p. 1031-44.
- [119] Spinillo A, Capuzzo E, Egbe TO, Fazzi E, Colonna L, Nicola S. Pregnancies complicated by idiopathic intrauterine growth retardation. Severity of growth failure, neonatal morbidity and two-year infant neurodevelopment outcome. *J Reprod Med* 1995;40:209-15.
- [120] Visser GHA, Essed GGM. Beoordeling en interpretatie van het antepartum-cardiotocogram. In: Nijhuis JG, Essed GGM, Geijn HPv, Visser GHA, editors. *Foetale bewaking*. Maarsen: Elsevier Bunge, 1998. Chapter 6, 57-74.
- [121] Friedman SA, Schiff E, Lubarsky SL, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia remote from term. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:470-8.
- [122] Bekedam DJ. Fetal heart rate and movement patterns in growth retardation [thesis]. Groningen: RUG, 1989.