

"HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARAZO"

Sergio A. Herra Sánchez *

INTRODUCCION

La preeclampsia, un desorden hipertensivo del embarazo incluye edema, hipertensión y proteinuria, en donde habitualmente las dos primeras preceden a la tercera, aunque no ocurre siempre. Se desarrolla después de la semana 20 del embarazo⁹ y la primera del postparto, aunque hay reportes de aparición incluso en la semana 16²⁶. Se puede ver en el primer trimestre asociada a otras patologías. Las cifras de presión arterial en la mujer embarazada son menores que en la población general, así tenemos en el primer trimestre cifras de 103±11/56±10, a la semana 28 cifras de 109 ± 12/69 ± 9 y a la semana 32 niveles de 125/75, niveles en este momento de 125/85 ya se asocian con disminución de la sobrevivida fetal¹⁶ y niveles de presión arterial media (Presión diastólica más 1/3 presión de pulso mayor de 90 mmHg o aumento sobre las cifras basales de 30 mmHg en la presión sistólica o de 15 mmHg en la diastólica se asocian igualmente con disminución de la sobrevivida fetal¹⁶⁻⁴⁶. Se consideran patológicas las cifras de proteinuria mayor de 1 gramo por litro en 1 muestra de orina aislada o mayor de 300 mg/litro en orina de 24 horas⁸. La hipertensión inducida por el embarazo se presenta en alrededor 5-7% de las pacientes, con incidencia mayor en las nulíparas. La incidencia en pacientes transplantadas de riñón llega a ser del 27-62.5%²²⁻²⁹ así como en otras entidades que se discutirán posteriormente. Debe diferenciarse de la hipertensión crónica en donde habitualmente no hay edema ni proteinuria tan marcada. Se clasifica a la hipertensión en el embarazo en 4 categorías²⁴:

- 1- Preeclampsia o eclampsia.
- 2- Hipertensión crónica de cualquier causa.
- 3- Hipertensión crónica con preeclampsia sobreimpuesta.
- 4- Hipertensión tardía o transitoria (Generalmente ocurre en el postparto y es muy benigna).

CAMBIOS RENALES EN EL EMBARAZO

Existen una serie de adaptaciones del organismo al embarazo, entre ellas, las modificaciones renales son importantes por cuanto son las que más se van alterar en la hipertensión inducida por el embarazo.

- El filtraje glomerular aumenta hasta un 50% durante el embarazo.¹⁻¹¹⁻³²⁻³³
- Aumenta el flujo sanguíneo renal y el flujo plasmático efectivo (50-85%)¹¹
- Aumenta el aclaramiento para uratos, creatinina, de ahí sus niveles sanguíneos más bajos¹¹.
- Retención de sodio (500-900 meq) o sea 20-30

meq/semanas, de los cuales 300-400 meq se almacenan en la madre y el resto entre el feto y el líquido amniótico.¹⁻³⁻²¹⁻³³

- Aumenta el volumen plasmático aproximadamente 50% mayor que en las no embarazadas³³, esto significa la retención de 6-8 litros de agua²¹ y la disminución de la osmolalidad plasmática a 270 mOsm/Kg²¹, el sodio sérico disminuye 4 meq/litro³.
- Aumento de la actividad de la renina plasmática y aldosterona¹⁻³²⁻³³ como respuesta a los estímulos natriuréticos como aumento del filtrado glomerular, disminución de la concentración de proteínas plasmáticas y aumento de la progesterona circulante¹.
- Hay glucosuria porque aumenta la carga de glucosa filtrada por aumento de la filtración glomerular³⁻¹¹, también disminuyen reabsorción de glucosa, aminoácidos y lactosa³⁰.
- Disminuye el bicarbonato sérico a niveles alrededor de 20 meq/l por compensación de alcalosis respiratoria, elevación diafragmática y efecto de progesterona²¹.
- Disminuye la presión arterial a niveles de 10 mmHg menos que en no embarazadas²⁵.
- Desde el punto morfológico hay aumento de tamaño renal, aumento de los compartimentos vascular e intersticial³⁰ y dilatación ureteral y piélica.

FISIOPATOLOGIA:

El trastorno más importante es la disminución del flujo uteroplacentario. (Cuadro N° 1).

FISIOPATOLOGIA

CUADRO N° 1
FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARAZO



* Nefrólogo, Asistente del Servicio de Medicina Interna, Hospital Dr. Fernando Escalante Pradilla, San Isidro del General, C.C.S.S.

Hay un inadecuado flujo uterino, estableciéndose un estado de shock crónico, que lleva a vasoconstricción generalizada con la consiguiente disfunción de órganos vitales (riñón, hígado, placenta), liberándose una serie de sustancias vasoactivas y elevándose la presión arterial para tratar de mantener un flujo adecuado. La vasoconstricción generalizada igualmente lleva a espasmo de pequeños vasos, con desórdenes microangiopáticos que favorecen el establecimiento de trombocitopenia y anemia hemolítica, así como un estado de coagulación intravascular diseminada²⁰.

Se mencionan una serie de sustancias como presuntas responsables del estado de hipoperfusión uteroplacentaria²⁵:

- Hormonas: Catecolaminas prolactina
Vasopresina (papel incierto)
Prostaglandinas: se ha visto incapacidad para una adecuada síntesis en placenta de pacientes preeclámpicas¹² con disminución de producción de PGE₂, lo cual puede llevar a hipoperfusión intravascular⁴⁶, hay además disminución de síntesis de prostacilina¹⁵ en estas pacientes.
Sustancias presoras desconocidas.
- Defecto de transporte de calcio, por defecto en la génesis de la proteína transportadora de calcio intracelular.
- Defecto en la Na⁺K⁺ ATP asa de los eritrocitos de la sangre del cordón, 23-46
- Disminución de la producción de progesterona (Hormona vasodilatadora) y en la acción de la hormona natriurética²⁵.
- Toxina: hay un efecto presor elevado, que no se ha podido demostrar si está asociado a alguna sustancia en particular (catecolaminas o deoxicorticosterona).
- Inmunológico: Se plantea si esta cantidad corresponde a una reacción de hipersensibilidad, con falla de la respuesta materna (que más bien correspondería a un estado de falta de hipersensibilidad)⁵, el hecho que se presente en el primer embarazo con más frecuencia hace pensar que la exposición previa a los antígenos fetales podría ser protectora, o que en estos casos hay una agresión antigénica fetal excesiva, con formación de complejos inmunes que podrían llevar a vasculitis, cambios glomerulares y alteración en el sistema de coagulación. Sin embargo no se han podido detectar complejos inmunes³⁶. También podría haber un factor inmunológico paterno (Existe la descripción de un hombre cuyas 2 esposas fallecieron de preeclampsia-eclampsia²)
- Genéticos: Se plantea si hay relación con genes ligados al sistema HLA, condición que no ha podido ser demostrada²⁵.
La hipertensión de la preeclampsia es muy lábil, reflejando una intensa sensibilidad de la vasculatura a pé-

tidos presores endógenos y catecolaminas²⁴⁻²⁵, esta respuesta podría estar dada por la disminución de la producción de Prostaglandinas E o I y disminución de los niveles de eicosanoides, también se ha observado aumento de la actividad de renina plasmática y angiotensina II²⁵⁻⁴³. Igualmente se encuentra disminución del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal²⁵, con la consiguiente liberación de renina. (Ver también Cuadro N° 1). A nivel glomerular igualmente vamos a encontrar edema de las células glomerulares intracapilares lo cual se va a traducir por esta disminución de la filtración glomerular observada⁴³.

La coagulación intravascular diseminada igualmente parece ser multifactorial²⁶, tales como un aumento en el consumo de factores y plaquetas, mediado por factores inmunológicos, o por un factor plaquetario proveniente de la placenta. Igualmente hay hemólisis microangiopática asociada como consecuencia de la interacción anormal entre plaquetas y el endotelio vascular, y que podría estar dada por una síntesis defectuosa de prostacilina⁴⁶. También se da un aumento en la producción del tromboxano, probablemente por el mecanismo de daño endotelial. La hipertensión per se es capaz de llevar a daño vascular también. La trombocitopenia y la hemólisis se pueden acompañar de alteraciones en la función hepática, que podría reflejar el trauma que la microangiopatía produce sobre los heritrocitos y diversos órganos⁴⁶. Tampoco está bien definida la génesis de las convulsiones y hay varios factores asociados trombos plaquetarios que obstruyen la microcirculación cerebral o vasoconstricción intensa²⁴. Estudios de autopsia descritos por McKay²⁵ han demostrado coagulación intravascular diseminada con coágulos de plaquetas y fibrina que obstruyen la microcirculación cerebral así como vasoconstricción intensa y hemorragia cerebral.

CUADRO N° 2

CRITERIOS DE CLASIFICACION ENTRE PREECLAMPSIA LEVE Y GRAVE.

MANIFESTACION	LEVE	GRAVE
Tª Diastólica	Menos 100 mmHg	Más 110 mmHg
Proteinuria	Trazas	Mayor 2 gramos
Cefalea	Ausente	Presente
Trastornos visuales	Ausentes	Presentes
Dolor abdominal	Ausente	Presente
Oliguria	Ausente	Presente
Convulsiones	Ausentes	Presentes (eclampsia)
Función renal	Conservada	Alterada
Trombocitopenia	Ausente	Presente
Hiperbilirubinemia	Ausente	Presente
Elevación Transaminasas	Níñima	Presente
Retardo Crecimiento Fetal	Ausente o mínimo	Presente

CLINICA:

La incidencia global de la hipertensión inducida por el embarazo es de 5-7%, generalmente en primigesta ju-

ven y multiparas de mayor edad,³⁵ siendo más frecuente después de la semana 20 de embarazo³⁷. El mayor porcentaje de las pacientes no tienen un adecuado control prenatal³⁵. Se asocia con diabetes mellitus, nefropatías, hipertensión arterial, embarazos múltiples, nutrición deficiente³⁵, otros factores predisponentes lo son: nuliparidad, historia familiar de preeclampsia, hipertensión crónica, mola hidatidiforme, hidrops fetal⁹⁻³⁴. Las cifras de presión arterial media son mayores de 82 ± 8 mmHg (TA media: PA diastólica + 1/3 presión de pulso (Sistólica-diastólica)).

Las manifestaciones clínicas iniciales más importantes son el aumento de peso y el edema, además puede existir hipertensión arterial, irritabilidad, disturbios visuales, vasoespasmo retiniano, disminución del gasto urinario y síntomas cerebrales. Dentro del compromiso sistémico que encontramos hay afectación hepática, de coagulación, hemólisis microangiopática⁷⁻²⁴⁻²⁵, retención hídrica importante. La trombocitopenia puede ser temprana y preceder a otros signos clínicos²⁵⁻³⁸, también se puede asociar a coagulopatía de consumo la cual podría estar en estrecha relación con desprendimiento placentario¹⁰⁻³¹, el dolor abdominal epigástrico (signo Chaussier) es un signo importante y se cree está dado por isquemia y/o proceso inflamatorio hepático³⁴. El compromiso renal es muy importante y se ha visto que la proteinuria empeora el pronóstico²⁶, así proteinuria mayor de 500 mg/24 horas, va a terminar en interrupción del embarazo a los 12 días promedio. También hay buena correlación entre la lesión renal y el espasmo arterio-retiniano y la hiperuricemia²⁶. Habitualmente la proteinuria resuelve en las 6 semanas postparto, en caso de no ser así, debe de tenerse presente la posibilidad de una nefropatía de fondo²¹. El diagnóstico puede ser erróneo en un 15% de las nuliparas y hasta en un 50% de las multiparas, encontrándose enfermedad renal de fondo en un 10-20%²⁴. El diagnóstico diferencial va a incluir hipertensión arterial latente, revelada por el embarazo, glomerulonefritis crónica u otra enfermedad renal e hipertensión esencial o renal.

LABORATORIO:

A nivel renal vamos a tener una elevación de las cifras de nitrógeno ureico y creatinina (mayores de 15/0.9 mg/dl), aumento del ácido úrico⁴⁴ (normal hasta 7.5 mg/dl²⁶), aumenta por aumento en la reabsorción tubular. Como alteraciones hepáticas podemos encontrar elevación de las transaminasas²⁰. Los factores que influyen en el estado hipercoagulable, propio de esta entidad son múltiples, así tenemos elevación de los factores de coagulación sanguínea¹⁹⁻⁴⁴, disminución de los niveles dependientes de vitamina K, relacionados con la distorsión placentaria²⁷, hay trombocitopenia²⁰, aumento de los productos de degradación del fibrinógeno, tanto urinarios como placentarios, presencia de fibrinopéptico A y B (marcadores de generación de trombina)¹⁴, presencia de Beta tromboglobulina (marcador de liberación de plaquetas), aumento de niveles plasmáticos de factores XI y II, aumento de la concentración de fibrinógeno, consumo de factor VIII y deficiencia de an-

titrombina III. Igualmente se encuentra disminución de la depuración de dehidroepiandrosterona (DHEA) que no parece ser un indicador sensible de sobrevida fetal, a pesar de ser un indicador de función placentaria²⁵.

MORFOLOGIA:

Interesantemente se ha reportado en un estudio de biopsias renales en el momento de la preeclampsia que el 45% del diagnóstico clínico falla en confirmar los diagnósticos anatómicos, encontrándose nefrosclerosis, glomerulonefritis crónica, nefritis intersticial o algunas otras enfermedades⁸⁻²⁸. La hipertensión gestacional muchas veces puede ser un signo de hipertensión crónica futura desencadenada por el embarazo⁸. Sheehan⁴² ha estudiado riñones del material de autopsia en mujeres embarazadas, distribuyéndolas en 7 grupos que van desde pacientes normales hasta pacientes con diversos grados de preeclampsia y eclampsia y otro con muerte antes de transcurrido un mes de desarrollar la preeclampsia. Encontró que los cambios en número y profundidad están en relación directa con la proteinuria más que con la hipertensión arterial o el edema, además encuentra aumento del tamaño glomerular, congestión del mismo y balonamiento del capilar. También podemos observar engrosamiento del epitelio visceral y depósito de fibras colágenas finas. Este engrosamiento del epitelio visceral glomerular, junto con el edema y congestión del mismo se denomina ENDOTELIOSIS GLOMERULAR¹⁸⁻²⁴, descrito como hallazgo patognomónico de la hipertensión inducida por el embarazo²¹. También se describen cambios isquémicos y de obliteración del espacio urinario²⁵. Hayslett²¹, encuentra los siguientes porcentajes en biopsia renal en preeclampsia según el nivel de paridad:

Primigestas:	83% preeclampsia
	12% enf. renal intrínseca
	5% glomeruloesclerosis hipertensiva
Multiparas:	38% preeclampsia
	26% enf. renal intrínseca
	26% enfermedad renal hipertensiva

Igualmente hay descripción de casos de pacientes con hipertensión inducida por el embarazo y biopsia renal normal¹³.

TRATAMIENTO:

Debe inicialmente identificarse la enfermedad, confirmarse la edad gestacional, y determinar la intensidad del padecimiento¹⁰, el objetivo básico del tratamiento es el terminar el embarazo con un bebé vivo y la madre sana³⁶. Dado que la hipertensión puede presentarse únicamente o predominantemente en la noche, el tratamiento debe cubrir las 24 horas. Debe igualmente tenerse presente que el angioespasmo cede al quitar las vellosidades coriónicas. Diversos medicamentos se han utilizado, especialmente para disminuir la presión arterial y prevenir o detener las convulsiones:

HIDRALAZINA: Se recomienda utilizarla cuando la presión diastólica es igual o mayor de 110 mmHg, dilata la circulación uteroplacentaria³¹. Tiene la ventaja de poder-

se utilizar también por vía intravenosa, recomendándose utilizar infusión de 5-10 mg/hora. Como efectos secundarios puede producir cefalea, temblor, taquicardia, flushing, náuseas y vómitos. Su uso oral a dosis altas se ha asociado con un síndrome de lupus³¹. Dosis 25-150 mg/día. Sus efectos farmacológicos sobre útero no están bien definidos⁴¹, se sabe que forma un falso neurotransmisor en el sistema nervioso central, disminuyendo las resistencias periféricas. Es inocuo para el feto³⁹. Como efectos asociados y dada su acción en el sistema nervioso central puede causar sedación y depresión. Las dosis a utilizar varían de 500 a 3000 mg al día. En caso de resistencia se puede asociar la hidralazina y hay un buen efecto sinérgico con ambos medicamentos.

NIFEDIPINA: Cada vez es más utilizada, aún hacen falta estudios sobre sus efectos fetales, aunque no parece tenerlos³⁰⁻⁴⁵. Es teratogénico pero en dosis muy elevadas⁴¹. Al ser vasodilatador y músculo relajante puede sumar sus efectos al sulfato de magnesio⁴⁵. Dosis varían de 20 a 80 mg/día, aunque se han utilizado aún mayores.

BETA BLOQUEADORES: Cada vez son utilizados más, especialmente oxprenolol y atenolol. Estos, junto con labetalol (que puede ser utilizado a dosis de 50-100 mg IV o infusión de 0.5-2 mg/minuto³¹) aumentan la perfusión útero placentaria y disminuyen la resistencia vascular uterina. Puede precipitar la labor. El propanolol disminuye el flujo placentario, por lo que no se recomienda su uso.

DIURETICOS: Su uso continúa siendo controversial. Pueden disminuir el flujo placentario al disminuir volumen plasmático y con ello llevar a retraso del crecimiento intrauterino. Se recomienda en casos de oliguria o congestión pulmonar³⁶.

DIAZOXIDO: Representa un medicamento de segunda elección³¹, puede disminuir el volumen circulante por vasodilatación con producción de isquemia cerebral, lo que se ha podido disminuir con la utilización de bolos pequeños³¹. No parece mejorar en forma importante el flujo uterino. Puede detener el trabajo de parto. Sobre el feto se ha visto que puede producir alopecia y destrucción de las células Beta del páncreas³⁷.

NITROPRUSIATO: Está prácticamente contraindicado por el efecto tóxico sobre el feto de la cianida.

CAPTOPRIL: Contraindicados por efectos adversos sobre el feto³⁰. Igualmente no se recomienda la utilización de reserpina, guanetidina ni tiacídicos¹⁷⁻³⁶.

SULFATO DE MAGNESIO: Bloqueador periférico que mejora el flujo uterino, pero con pocos efectos sobre la presión arterial. Tiene diversas formas de acción:

- Disminuye la liberación de acetilcolina para los impulsos nerviosos motores.
- Disminuye la sensibilidad de la placa motora a la acetilcolina.
- Disminuye la amplitud del potencial de la placa motora. Sin efecto a nivel de sistema nervioso central. Se plantea si es un bloqueador periférico de la respuesta motora. Al utilizarlo deben vigilarse los potenciales efectos tóxicos del magnesio: a concentración de hasta 7 meq/lit puede disminuir el reflejo patelar, a concentraciones mayores de 10 meq/lit disminuye la función de los músculos

respiratorios. En caso de efectos adversos, el antídoto es el gluconato de calcio al 10%, 10-20 ml IV en 3 minutos.

DIAZEPAN: Indicado en convulsiones, vida media corta y con poco efecto tóxico.

DOZOXIBEN: Es un inhibidor de la síntesis de tromboxano. Su utilización es prometedora en la hipertensión inducida por el embarazo⁴¹. Un Reporte reciente sugiere que la combinación de antiplaquetarios (persantín y Acido acetil salicílico) pueden prevenir la hipertensión inducida por el embarazo si se utilizan tempranamente⁴, aunque el riesgo de sangrado es a tomar en consideración antes de poderlo utilizar rutinariamente²⁵. Igualmente se han utilizado otra serie de medidas³⁶: Reposo sobre el lado izquierdo, lo que mejora la perfusión uterina y renal. Se recomienda internar al descubrir el cuadro (en casos leves) para valoración inicial y poder esquematizar adecuadamente el tratamiento. Los casos severos obviamente requieren internamiento. Una vez compensada la paciente y sus cifras de presión arterial, proteinuria y edema, así como el bienestar fetal lo permiten, pueden ser controladas estrictamente en una consulta de alto riesgo obstétrico e idealmente con equipo multidisciplinario. Al internarse se recomienda control de la presión arterial cada 4-6 horas, peso cada dos días, medición de ingesta y excreta cada turno, proteinuria y aclaramiento de creatinina 1-2 veces por semana, función renal, general de orina, plaquetas, ácido úrico y coagulación cada 2-3 días. El control de los estríoles urinarios ha sido abandonado en muchos centros. Se prefiere monitorizar el estado fetal con monitores no invasivo (NST) y test de respuesta a la oxitocina²⁸, también el seguimiento del crecimiento y condiciones fetales con ultrasonido ha dado buenos resultados. Igualmente el test de madurez fetal pulmonar con la relación de lecitina/esfingomielina en el líquido amniótico (test de Shake) continúa siendo una buena ayuda.

Debe ponerse especial atención al haber deterioro de la condición clínica materna, pues va a estar en relación directa con aumento de mortalidad fetal, signos de deterioro los son el aumento de peso súbito, el aumento de la presión arterial, la elevación de la creatinina, la presencia de cefalea con disturbios visuales, el dolor abdominal epigástrico o en hipodondrio derecho, así como la falla para crecimiento uterino o la disminución de los movimientos fetales. El aumento de la proteinuria se relaciona con repercusión sobre el feto²⁴. El momento de decidir el parto siempre es difícil, sobre-todo cuando existen dudas sobre la madurez fetal, sin embargo debe tenerse presente que un medio interno materno puede ser más hostil al producto que el medio externo. Algunos criterios que pueden ayudar a decidir el parto son²⁴⁻⁴⁰:

- Preeclampsia sintomática: cefalea severa, vómitos, dolor abdominal, convulsiones.
- Hipertensión severa que persiste por 24-48 horas, a pesar de tratamiento.
- Anomalías de coagulación o hepáticas (Aumento TSGO, bilirrubinas).
- Disminución de la función renal, oliguria.

- Signos preconvulsivos (cefalea, dolor epigástrico, hiperreflexia).
- Algunos autores definen la necesidad de tratamiento parenteral como indicación de parto³⁴.
- Después de las 34 semanas, la mejor guía para el parto parece ser la proteinuria²⁶.
- Debe tenerse presente que a pesar de una buena respuesta de la presión arterial al tratamiento, los otros cambios de la preeclampsia como las anomalías renales, coagulación y placentarias no cambian, de tal forma de no se suprimen todas las manifestaciones peligrosas del desorden³⁷.

Al manifestarse clínicamente la preeclampsia, hay 35% de disminución del flujo placentario, de tal forma que si el producto pesa más de 2.5 Kgr, estará mejor afuera del vientre materno. Igualmente la disminución del estriol urinario al 50%, aumenta la posibilidad de muerte fetal en las siguientes 24 horas.

PRONOSTICO:

Es discutible la progresión de la preeclampsia a hipertensión arterial posterior en mujeres primigestas⁷⁻⁸⁻²⁸, sin embargo en multiparas si es importante la cantidad de pacientes que progresan a hipertensión arterial. La preeclampsia es dañina para el producto, ya que eleva la mortalidad intrauterina y la morbi-mortalidad perinatal, asociadas con retraso del crecimiento fetal, así como retardo mental y motor⁴¹. Igualmente las complicaciones maternas son importantes, entre ellas el abrupcio placentario⁹, el sangrado cerebral³⁷, coagulación intravascular diseminada, colapso circulatorio⁹, otras complicaciones menos frecuentes, pero severas lo son la disección aórtica, con mortalidad del 93% y el infarto del miocardio, que complica el 0.01% de los casos. Las convulsiones (eclampsia), elevan la mortalidad en 20-30%, por aumento del riesgo de hemorragia cerebral³¹, debe recordarse también que con presiones sistólicas mayores de 150-170 se pierde la autorregulación y se pierde la integridad de la pared arterial.

RESUMEN Y CONCLUSIONES:

Aún existen muchas dudas sobre la causa y la fisiopatología de la preeclampsia. Su tratamiento continúa siendo tardío, y efectivo prácticamente solo para controlar la presión arterial, las otras manifestaciones clínicas no son corregidas en forma adecuada. El único tratamiento efectivo lo es la evacuación uterina, sin embargo este es el principal motivo de controversia, acerca del momento exacto de realizarlo. Igualmente debe tenerse la posibilidad de confusión diagnóstica, por lo que debe buscarse la presencia de alguna otra entidad, especialmente glomerulopatías de fondo. También deben controlarse postparto a fin de ver la evolución y lograr detectar las enfermedades asociadas.

BIBLIOGRAFIA:

1. Alexander EA, Churchill S, Bangele HH: Renal hemodynamics and volume homeostasis during pregnancy in the rat. *Kidney Int.* 18:173-178, 1980.
2. Astia M, Scott JR, Worley RJ: Preeclampsia/eclampsia: a fatal father factor. *Lancet* 2: 533-535, 1981.
3. Atherton JC, Green R: Renal function in pregnancy. *Clin. Sci.* 65: 449-455, 1983.
4. Beaufrils M, Uzan S, Densimari R, Colau JC: Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1:840-842, 1985.
5. Birkeland SA, Kristofferson K: Preeclampsia- a state of mother-fetus immune imbalance. *Lancet* 2:720-723, 1979.
6. Bonar J: A review of the obstetrical aspects of haemostasis. *Br. J. Haematol* 25:274-277, 1973.
7. Chesley LC, Annitto JC, Cosgrave RA: The remote prognosis of eclamptic women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 125: 446-449, 1976.
8. Chesley LC: Hypertension in pregnancy: Definitions, familial factors and remote prognosis. *Kidney Int.* 18: 234-240, 1980.
9. Chesley LC: Historia y epidemiología de la preeclampsia-eclampsia. *Clin. Obst. Ginecol.* 4: 1025-1048, 1984.
10. Cunningham FG, Pritchard JA: Cómo debe tratarse la hipertensión durante el embarazo? *Clin. Méd. N. A.* 2: 503-523, 1984.
11. Davison JM, Dunlop W: Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int.* 18: 152-161, 1980.
12. Demers LM, Gabbe SG: Placental prostaglandin levels in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 126: 137-139, 1976.
13. Dennis EJ, Smythe CM, Matuer FA, Howe HG: Percutaneous renal biopsy in eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 87:364-371, 1963.
14. Douglas JT, Shah M, Love GDO, Belch JJF et al: Plasma fibrinopeptide A and Beta-thromboglobulin in preeclampsia and pregnancy hypertension. *Throm. Haemost.* 47:54-55, 1982.
15. Downing I, Shepherd GL, Lewis PJ: Reduced prostacyclin production in preeclampsia. *Lancet* 2: 650-653, 1980.
16. Ferris TF: Cómo debe tratarse la hipertensión durante el embarazo? *Clin. Méd. N. A.* 2: 489-501, 1984.
17. Finnerty FA: Hipertensión en el embarazo. *Clin. Obst. Ginecol.* 18: 137-145, 1975.

18. Fisher KA, Spargo BH, Lindheimer MD: A biopsy study of hypertension in pregnancy. First Congress of the International Society for the study of hypertension in pregnancy. Dublin 1978. Abs. 47.
19. Gibson B, Hunter D, Neame PB, Kefton JG: Thrombocytopenia in pre-eclampsia and eclampsia. *Semin. N Thromb. Hemest.* 8: 234-237, 1982.
20. Goodlin RC: Severe preeclampsia: Another great imitator. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 125: 747-753, 1976.
21. Hayslett JP: Interacion of renal disease and pregnancy. *Kidney Int.* 25: 579-587, 1984.
22. Herra SA, Huertas VE, Brenes J: Transplante renal y embarazo. Primeros dos casos en Costa Rica. *Acta Méd. Cost.* 30:22-24, 1987.
23. Kuhner BB, Kuhner PM, Murray BA, Sekol R J: Na^+ and Mg ATP activity in the placenta and in maternal and cord erythrocytes of preeclamptic patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 127:56-60, 1977.
24. Lindheimer MD, Kats AI: Hypertension in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 313: 675-680, 1985.
25. Linheimer MD, Kats AI: Pathophysiology of preeclampsia. *Ann. Rev. Med.* 32:273-289, 1981.
26. Lindheimer MD, Spargo BH, Katz A I: Eclampsia during the 16 th week of gestation. *JAMA* 230:1006, 1974.
27. Lox ChD, Maciulla GJ, Corrigan JJ: Alterations in the prothrombin coagulation pathway due to preeclampsia. *Obstet & Gynecol.* 54: 635-638, 1979.
28. Martin TR, Tupper WRC: The management of severe toxemia in patients at less than 36 weeks gestation. *Obst. & Gynecol.* 54: 602-605, 1979.
29. Meier PR, Malowski EL: Embarazo en pacientes con transplante renal. *Clin. Obst. Ginecol.* 4:1143-1156, 1984.
30. Michael J: The management of renal disease in pregnancy. *Clin. Obst. & Gynecol.* 13: 319-334, 1986.
31. Naden RP, Rednan CWG: Antihypertensive drugs in pregnancy. *Clin. Perinat.* 12: 521-538, 1985.
32. Neften WE, Ehrlich WN: Sodium and mineralocorticoids in normal pregnancy. *Kidney Int.* 18:162-172, 1980.
33. Paller MS, Ferris TR: Edema in pregnancy. *Sem. Nephrology.* 3:241-248, 1983.
34. Perkins R P: Management of the hypertensive pregnant patient. *Clin. Perinatol.* 7 (2):313-325, 1980.
35. Porapakkham S: An epidemiologic study of eclampsia. *Obst & Gynecol.* 54: 26-30, 1979.
36. Pritchard JA: Management of preeclampsia and eclampsia. *Kidney Int.* 18: 259-266, 1980.
37. Redman CWG: Treatment of hypertension in pregnancy. *Kidney Int.* 18: 267-278, 1980.
38. Rednan CWG, Bonnar J, Beilin L: Early platelet consumption in preeclampsia. *Br. Med. J.* 1:467-469, 1978.
39. Rednan CWG, Beilin LJ, Bonnar J: Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: Blood pressure control and side effects. *Brit. J. Obstet. Gynecol.* 84: 419-426, 1977.
40. Rednan CWG: Hypertension in pregnancy: A case discussion. *Kidney Int.* 32: 151-160, 1987.
41. Rubin PC: Treatment of hypertension in pregnancy. *Kidney Int.* 18: 267-278, 1980.
42. Sheehan: Renal morphology in preeclampsia. *Kidney Int.* 18: 241-252, 1980.
43. Symonds EM? Broughten-Pipkin F: Pregnancy hypertension, parity and the renin-angiotensin system. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 132: 473-479, 1987.
44. Vaziri ND, Toohey J, Powers D, Keegan K et al: Activation of intrinsic coagulation pathway in pre-eclampsia. *Am. J. Med.* 80: 103-107, 1986.
45. Walters BNJ, Rednan CWG: Treatment of severe pregnancy-associated hypertension with the calcium antagonist nifedipine. *Br. J. Obst. Gynaecol.* 91: 330-336, 1984.
46. Worley RJ: Fisiopatología de la hipertensión inducida por el embarazo. *Clin. Obst. Ginecol.* 4: 1049-1064, 1984.