Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Fascículo 4

Fascículo de Actualización 2011

"Vista de L'Estaque y Chateaux" de Paul Cézanne

ENALAPRIL 5 - 10 - 20 mg

Tencas®

Antihipertensivo líder en el mundo y en la Argentina

Presentaciones

Envases con 20, 30 y 50 comprimidos

LINEA CARDIOVASCULAR CASASCO

Recetario Sellerio

IOMA

Desde hace más de CASASCO 135 AÑOS

www.casasco.com.ar

Fascículo 4

Autoridades.
Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Comisión Directiva 2011 - 2013

Presidente Dr. Daniel Piskorz
Presidente Anterior Dr. Hernán Gómez Llambí
Vicepresidente 1º Dr. Felipe Inserra
Vicepresidente 2º Dra. Cristina Arranz
Secretario Dr. Fernando Filippini
Prosecretario Dra. Ana María Balaszczuk
Tesorero Dr. Roberto Coloccini
Pro Tesorero Dra. Judith Zilberman

Vocales

Dr. Gustavo Blanco **Mar del Plata**
Dra. Irene Ennis **La Plata**
Dr. Néstor García **Córdoba**
Dra. Silvia García **C. A. de Buenos Aires**
Dra. Mariela Gironacci **C. A. de Buenos Aires**
Dra. Margarita Morales **C. A. de Buenos Aires**
Dr. Roberto Miatello **Mendoza**
Dra. Silvia Nanfara **Río Gallegos**
Dr. Marcelo Orías **Córdoba**
Dra. María Peral de Bruno **Tucumán**
Dr. José Aníbal Pizzorno **Corrientes**
Dr. Martín Salazar **La Plata**

Revisores de Cuentas

Dr. Mario Bendersky
Dr. Pedro Forcada
Dr. Alejo Grosse

Secretaría Permanente: Tte. Gral. Juan D. Perón 1479, 2º piso oficina 4, C1037ACA Buenos Aires, Argentina. Tel. Fax: 4371-3019 / 4600-4651 E-mail: saha@saha.org.ar

Presidentes y períodos

Dr. Carlos María Taquini **1992-1994** Dr. Emilio Kuschnir **1995-1996** Dr. Norberto A.Terragno **1997-1999** Dr. Aníbal Damonte de Elía **1999-2001** Dr. Alberto J. Gallo **2001-2003** Dr. Luis Juncos **2003-2005** Dr. Gabriel Waisman **2005-2007** Dr. Horacio Carbajal **2007-2009** Dr. Hernán Gómez Llambí **2009-2011**

Hipertensión Arterial y Embarazo

autores
Dr. José Aníbal Pizzorno
Dra. Mabel Itatí Rivero
Dr. Eduardo Roque Perna

contacto
pizzorno_villalba@gigared.com
mabelrivero@hotmail.com.ar
pernaucic@hotmail.com

DEFINICIÓN

La pre-eclampsia-eclampsia se define como un padecimiento que se manifiesta, en general, desde la vigésima semana del embarazo, durante el parto y el puerperio, caracterizado por hipertensión arterial y proteinuria;[1, 2] y en los casos más graves convulsiones y coma (eclampsia).[3,4] Excepcionalmente puede presentarse antes de las 20 semanas en pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional o síndrome antifosfolipídico severo.

Se define como hipertensión arterial en el embarazo toda aquella Presión arterial (PA) que tenga: Presión arterial sistólica igual o superior a 140 mmHg y/o Presión arterial diastólica igual o superior a 90 mmHg, registrada en 2 tomas separadas por lo menos por 6 horas en el transcurso de una semana.

Los criterios que definen la pre-eclampsia (PE) son: Aparición a partir de la 20ª semana de gestación de una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mm Hg y/o una presión arterial diastólica (PAD) ≥90 mm Hg registradas en 2 oportunidades, con una separación de 4-6 horas pero inferior a 7 días y proteinuria, que se define como la presencia de 300 mg o más en una muestra de orina recolectada durante 24 horas (método cuantitativo). Se puede realizar la lectura a través de tiras reactivas, en dos muestras de orina tomadas al azar con un intervalo de por lo menos 4-6 horas y de no más de 7 días, pero dado que el grado de proteinuria puede fluctuar ampliamente durante el transcurso del día, incluso en casos graves, el diagnóstico definitivo de proteinuria, debe realizarse con el método cuantitativo.

sobre los autores

Dr. José Aníbal Pizzorno
Médico Clínico.Especialista en Hipertensión Arterial
Profesor Titular de Fisiología Humana (Cát.1) y de Anatomía y Fisiología Patológicas. Carrera Medicina U.N.N.E.
Jefe de Terapia Intensiva Hospital Angela I. de Llano. Corrientes

Dra. Mabel Itatí Rivero
Especialista en Tocoginecología.
Docente Adscripta Cátedra 1 Ginecología. Medicina U.N.N.E.
Jefa del Departamento de Docencia e Investigación
Hospital Angela I. de Llano.Corrientes

Dr. Eduardo Roque Perna
Especialista en Cardiología
Sub-Jefe Unidad Coronaria Instituto de Cardiología de Corrientes

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos hipertensivos complican alrededor de 10 % de todos los embarazos; el 4.4 % corresponde a la pre-eclampsia-eclampsia (PE). En nuestra serie del año 2006 sobre más de 11000 partos el 3% presentó PE y de estas el 10% evolucionó a eclampsia (E).[5] En muchos países de bajos ingresos, las complicaciones del embarazo y el parto son la causa principal de muerte entre mujeres en edad reproductiva.[1, 6,7] La PE es un trastorno multisistémico, siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad materna y perinatal. En el mundo, se producen 600.000 muertes maternas por año, de las cuales, 200.000 (33%), son por esta patología. En Argentina, en el 2009 la tasa de mortalidad fue de 5,5 x 10.000 de las cuales, el 10%, correspondió a los trastornos hipertensivos que complican el embarazo.
La hipertensión durante el embarazo conlleva a mayor riesgo de desprendimiento prematuro de placenta, coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral, insuficiencia hepática e insuficiencia renal aguda.[1]

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo más reconocidos como asociados con incremento en la incidencia de PE se muestran en la *tabla 1.*
Reproducido de la Guía para el Diagnóstico y Manejo de la Hipertensión en el embarazo. Unicef. Ministerio de Salud de la Nación. 2° edición. Septiembre 2010
Otros factores han sido relacionados con mayor riesgo de PE, tales como hipertensión arterial crónica, enfermedad renal, enfermedades autoinmunes crónicas, embarazo molar, tener nueva pareja e intervalo intergenésico mayor a 10 años. [8-15] El efecto del tabaquismo es controversial; muchos trabajos han reportado un efecto protector, y algunos han encontrado una mayor incidencia de PE en mujeres fumadoras.[16-18]
En un estudio de una base de datos de 15.469 partos consecutivos, con una prevalencia de 623 (4%) casos con PE, los predictores independientes fueron primiparidad, edad mayor de 35 años, período intergenésico mayor de 3 años, aborto previo, embarazo múltiple, obesidad, hipertensión previa y tabaquismo.[19]

TABLA 1

Factores	Riesgo Relativo	IC 95%
Anticuerpos Antifosfolipídicos	9.72	4.34 a 21.75
Preeclampsia en embarazo anterior	7.19	5.85 a 8.83
Diabetes Tipo I y II	3.56	2.54 a 4.99
Historia Familiar de PE (madre hermanas)	2.90	1.70 a 4.93
Edad materna > 40 a:		
• Multíparas	1.96	1.34 a 2.87
• Nulíparas	1.68	1.23 a 2.29
Nuliparidad	2.91	1.28 a 6.61
Índice de Masa Corporal > 35	1.55	1.28 a 1.88

Reproducido de la Guía para el Diagnóstico y Manejo de la Hipertensión en el embarazo. Unicef. Ministerio de Salud de la Nación. 2° edición. Septiembre 2010

El Diagnóstico Precoz de la Preeclampsia: Son numerosas las investigaciones que abordaron este trastorno en la última década, sin embargo esto no se tradujo en una mejora sustancial en los métodos de predicción y prevención. La búsqueda de los investigadores se centró en tratar de encontrar una o más pruebas para identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar PE.
Pese a que cada vez se descubren más marcadores séricos (ver Fisiopatogenia), ninguna prueba clínica hoy es totalmente confiable para identificar de manera uniforme a estas pacientes, no existiendo por tanto el *"gold standard"*. [1,20]

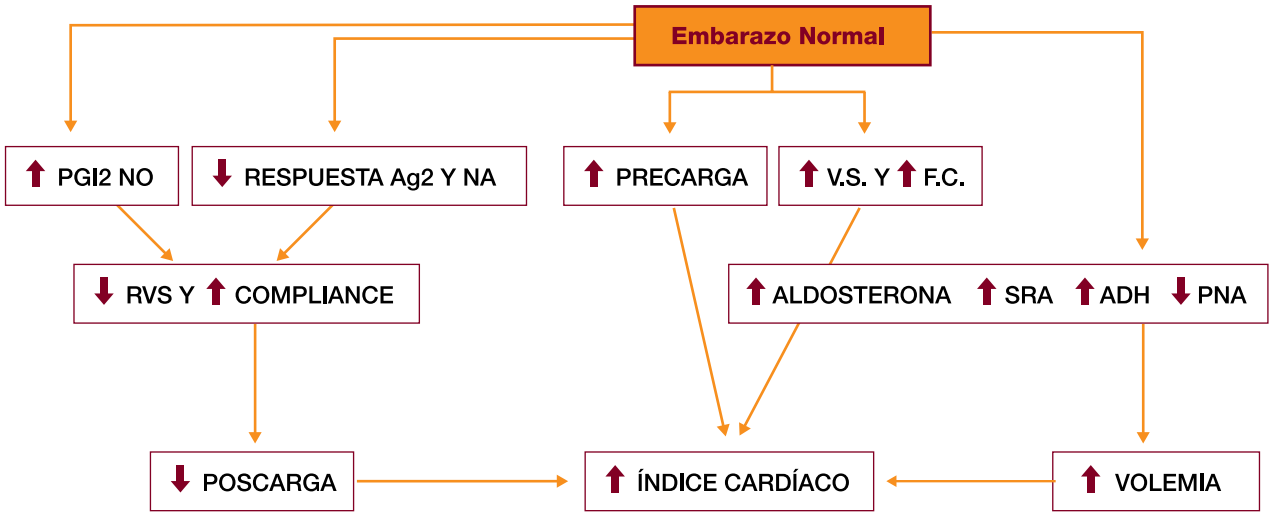
En resumen, no existen datos actuales para apoyar el uso rutinario de cualquier prueba o un conjunto de pruebas estándar más allá de la anamnesis, el examen físico y la presencia de proteínas en orina para detectar la PE antes de que sus manifestaciones clínicas sean evidentes.[21]

FISIOPATOGENIA

Homeostasis Circulatoria y "Placentación" en la Embarazada Normal:

La regulación del volumen de plasma circulante y de la presión arterial son esenciales en todo ser humano para mantener el equilibrio hemodinámico. El control del mismo se realiza a corto y a largo plazo por complejos mecanismos interdependientes: humorales y nerviosos. La denominada regulación a corto plazo se debe a cambios adaptativos que se producen en el volumen sistólico, en la frecuencia cardíaca y en el tono vascular. Por su parte la regulación a largo plazo se hace por cambios en el volumen de plasma circulante gracias a la acción del riñón.
La regulación recién descripta, sufre profundos cambios en el embarazo debido a la nueva situación hemodinámica que implica este proceso fisiológico.[22]

FIGURA 1 **HEMODINAMIA DEL EMBARAZO NORMAL**



PGI2: protaciclina; NO: óxido nítrico; Ag2: angiotensina2; NA:noraderenalina; SRA: sistema renina angiotensina; ADH: antidiurética; PNA: péptido natriurético auricular; V.S.: volumen sistólico; F.C.: frecuencia cardíaca; RVS: resistencia vascular sistémica

Dichos cambios en la embarazada normal, se producen en el primer trimestre, alcanzan el pico en el segundo, y llegan a una plateau en el tercer trimestre [23]. En etapas muy tempranas del embarazo, aún antes de culminar la "primer oleada placentaria" que se produce alrededor de la 12º semana de la gestación, disminuye marcadamente la resistencia vascular sistémica (RVS) debido al aumento en la producción de óxido nítrico y de prostaciclina, y a la disminuida respuesta a la acción vasoconstrictora de la angiotensina II y de la noradrenalina que tiene la embarazada normal. Esta caída de la RVS y aumento de la complacencia arterial disminuyen la poscarga, que "gatilla" la actividad baro-receptora desencadenando aumentos del inotropismo, de la frecuencia cardíaca, y del tono de las venas. Se incrementa así el índice cardíaco (I.C.); debido, por un lado, al aumento de la precarga cardíaca por el mayor retorno venoso; y por otro lado a la función sistólica aumentada gracias a la mayor frecuencia cardíaca y mayor descarga sistólica [22-24]. Contribuyen también al aumento de la volemia los cambios humorales consistentes en elevación del cortisol (al triple), de la aldosterona, de la actividad del sistema renina angiotensina y de la ADH, con disminución concomitante de la liberación del péptido natriurético auricular.

En conclusión, los cambios hemodinámicos que se producen en el embarazo normal son: reducción de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial, aumentos del volumen minuto y de la volemia (6-8 litros hacia el final del embarazo).[25]

En el embarazo se suceden dos invasiones trofoblásticas (en la 12ª y en la 18ª semana de la gestación) que producen un remodelamiento de los vasos de la decidua y del miometrio consistentes en aumento notable del diámetro de la luz y en la remoción de las fibras musculares lisas de la capa media. Estos vasos terminan así convirtiéndose en verdaderos "lagos" de paredes muy fláccidas que aumentan exageradamente su capacitancia para albergar el incremento del flujo placentario.[26]

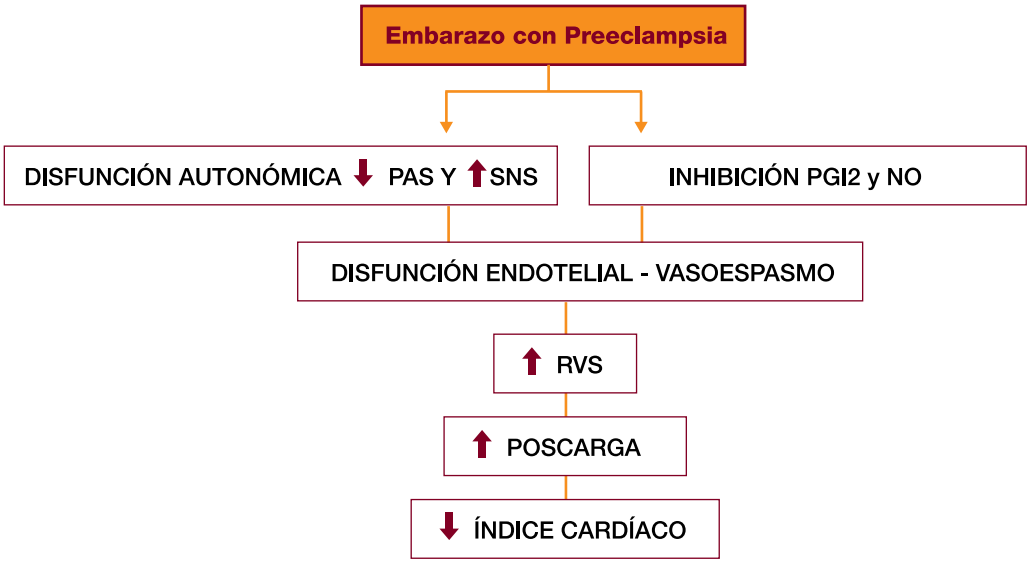
Alteraciones Hemodinámicas y Placentación Anómala en la Embarazada con Preeclampsia

En la embarazada con PE la hemodinamia es totalmente opuesta a la del embarazo normal; hay disminución del volumen minuto cardíaco y marcada elevación del tono vascular que aumenta la presión arterial. Cambios, que son atribuidos en parte a disfunción del sistema nervioso autónomo (baja actividad parasimpática y alta actividad simpática) y a la inhibición de la síntesis de óxido nítrico y de prostaciclina.[27-29]

Estas alteraciones se "gatillan" a partir de una placentación anómala probablemente por mecanismos inmunológicos que producen isquemia placentaria lo que a su vez favorece la liberación de un "cortejo citotóxico" compuesto por aumento de factores anti-angiogénicos, del tromboxano A2 y de la reactividad a la angiotensina II, así como disminución de los factores angiogénicos y del óxido nítrico. De la mayor o menor intensidad de esto dependería una mayor o menor disfunción endotelial y vasoespasmo que explicaría la sintomatología y las complicaciones de la PE que ha sido llamado el "síndrome materno". [30]

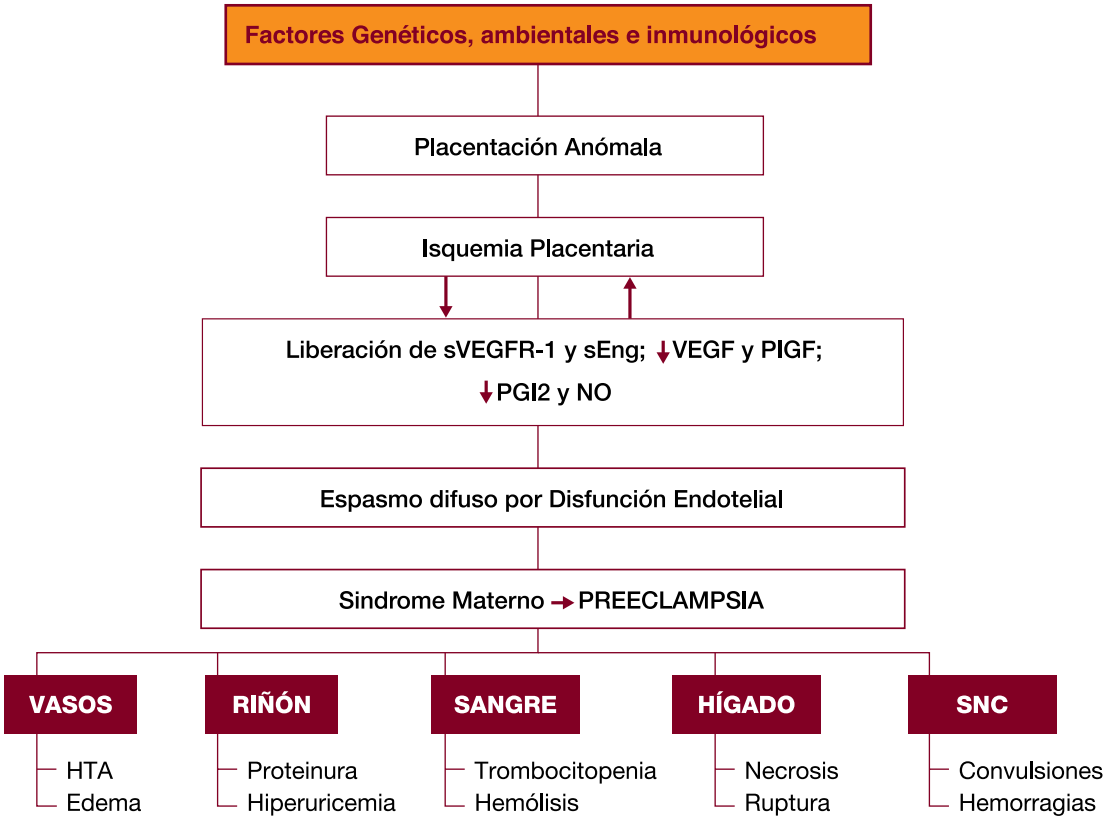
La regulación del volumen de plasma circulante y de la presión arterial son esenciales en todo ser humano para mantener el equilibrio hemodinámico. El control del mismo se realiza a corto y a largo plazo por complejos mecanismos interdependientes: humorales y nerviosos.

FIGURA 2 **HEMODINAMIA EN LA PREECLAMPSIA**



PAS: parasimpático; SNS: sistema nervioso simpático; PGI2: prostaciclina; NO: óxido nítrico; RVS: resistencia vascular sistémica

FIGURA 3 **PREECLAMPSIA: PATOGENIA Y COMPLICACIONES**



sVEGFR-1: variante soluble del receptor del VEFG; sEng: endoglina soluble; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; PIGF: factor de crecimiento placentario; PGI2: prostaciclina; NO: óxido nítrico. (Modificado de R. Marín-Iranzo)

Preeclampsia y Retardo de Crecimiento Intrauterino (RCIU)

En la PE y también en el retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) con o sin PE, los vasos de la decidua y el miometrio no experimentan el remodelamiento descripto más arriba hacia vasos de baja resistencia y gran capacitancia. Por el contrario las arterias espirales conservan su capa media musculoelástica y son las causantes de la restricción de la perfusión placentaria.

Factores predisponentes o de riesgo que favorecerían una hipoperfusión útero-placentaria:

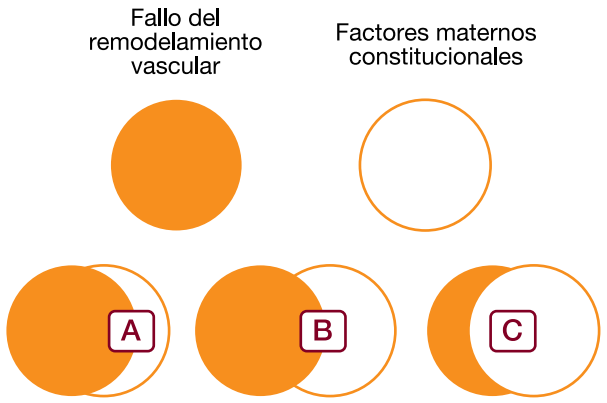
- Una masa placentaria relativamente menor a la necesidad de flujo como se ve en primíparas, embarazos gemelares y mola hidatidiforme;
- Un compromiso de la vasculatura uterina por diabetes e hipertensión arterial previas.

Para Roberts y Catov [31] a un primer estadio de hipoperfusión placentaria le sigue un segundo estadio dado por la respuesta materna a esta hipoperfusión. Según este modelo, la reducida perfusión placentaria puede resultar en un RCIU o un parto prematuro o ambos. Sin embargo el llamado "síndrome materno" solo ocurre si la mujer posee "factores constitucionales" (genéticos, culturales, ambientales etc.) que la hacen más o menos sensible a desarrollar las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Dependiendo de la relativa contribución entre la constitución materna y la reducida perfusión placentaria puede darse el caso de: [31]

- Una profunda reducción al flujo placentario que produzca PE con o sin RCIU. *(Fig.4: A)*
- Un menor grado de disminución en la perfusión que puede resultar en RCIU con o sin PE dependiendo de una constitución materna muy sensible o poco sensible a la hipoperfusión. *(Fig.4: B)*
- De mínimas reducciones de la perfusión que pueden resultar en PE en una embarazada extremadamente sensible a la misma. *(Fig.4: C)*

FIGURA 4 **REDUCCIÓN DEL FLUJO PLACENTARIO Y FACTORES MATERNOS EN LA PE Y RCIU.**



A: PE con mayor contribución de hipoflujo que factores maternos; **C:** PE con mayor contribución de factores maternos que hipoflujo; **B:** un estado intermedio.Los círculos oscuros indican el grado de hipoflujo placentario por fallo en el remodelamiento vascular y los círculos claros el grado de contribución de los factores maternos (Modificado de Roberts y Catov)

La hipoperfusión placentaria y la mayor o menor predisposición materna –como ya se comentó más arriba- favorecerían la liberación de sustancias citotóxicas que dañarían en forma difusa al endotelio, llevándolo a un estado procoagulante, proinflamatorio y proliferativo, con sensibilidad aumentada a los agentes presores que provocarían un estado de vasoconstricción generalizada.

Huppertz en *Placental Origins of Preclampsia* [32] respecto de la posibilidad de tener PE o RCIU o ambas cosas a la vez la relaciona con la alteración más o menos temprana del linaje del trofoblasto. Si la alteración es muy temprana ocurren PE + RCIU; si la alteración o falla se produce en la diferenciación del trofoblasto velloso se producirá PE; si por el contrario la falla es en el trofoblasto extravellos se producirá RCIU. *(Fig.5)*

Preeclampsia Temprana y Preeclampsia Tardía

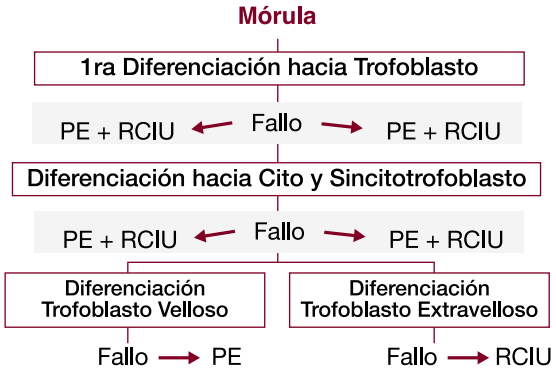
Rasmussen e Irgens [33] señalan la similitud existente entre el RCIU y la PE, y la diferencia entre la PE de inicio temprano (antes de las 34 semanas) y la PE que se manifiesta al término del embarazo (después de las 37ª semanas). Así en una cohorte Irgens[34] demuestra que en primíparas con PE antes de la 37ª semana luego de 14 años de seguimiento tenían 8 veces más riesgo de mortalidad cardiovascular que las embarazadas sin PE; mientras que en las que tenían PE al término del embarazo el riesgo aumentó solo 1,7 veces. El RCIU fue mucho más frecuente en el primer caso que en el segundo, soportando la hipótesis de que en la PE de comienzo temprano la hipoperfusión placentaria juega un rol fundamental no así en la de comienzo tardío.

Rasmussen [35] describe que una mujer embarazada con hipoflujo placentario puede tener RCIU sin PE, y que en un segundo embarazo esta misma situación incrementa la probabilidad de PE porque aumentaría el llamado *rol materno* de los factores constitucionales. En conclusión, para este autor, en la PE de inicio temprano se conjugan importante hipoflujo placentario más los factores constitucionales maternos, mientras que en la PE de inicio después de la 37ª semana predominan los factores maternos siendo el hipoflujo un factor menor.*(Fig. 6)*

Preeclampsia Inducida por Factores Placentarios; por Factores Maternos y por Factores Extrínsecos[32]

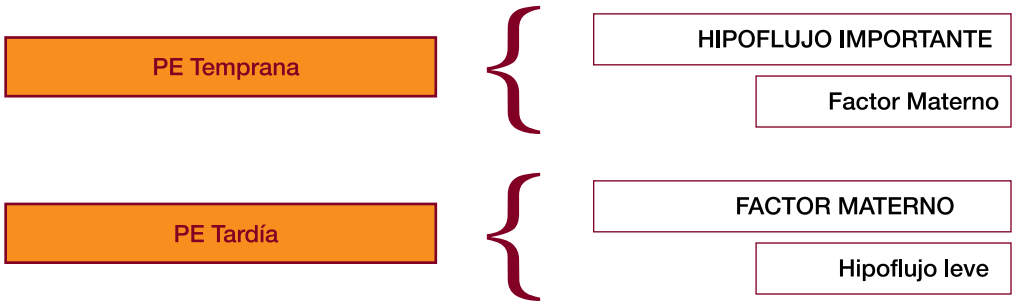
Ya se comentó que cuando un insulto ocurre muy tempranamente en el desarrollo del trofoblasto, antes del estado de blastocito o durante el mismo puede afectarse tanto la parte vellosa como la extravellosa desencadenando la combinación de PE y RCIU. Frecuentemente por su gravedad, esto resulta catastrófico para la madre y el feto. Ahora, si el insulto altera únicamente el trofoblasto velloso, puede llevar a una PE en un primer estadio; luego puede alterarse el crecimiento fetal si el trofoblasto velloso no es capaz de mantener una capacidad de transporte adecuado para mantener la nutrición fetal. Por lo tanto entonces para Huppertz (32) la nueva hipótesis respecto de la PE apuntaría hacia un fallo de la diferenciación del trofoblasto velloso que produciría además

FIGURA 5 **DISTINTOS ESTADIOS EN LA DIFERENCIACIÓN DEL TROFOBLASTO. RELACIÓN CON PE Y RCIU.**



PE: preeclampsia; RCIU: retardo de crecimiento intrauterino (Modificado de Huppertz).

FIGURA 6 **CONTRIBUCIÓN DEL HIPOFLUJO Y DE LOS FACTORES MATERNOS EN LA PE TEMPRANA Y TARDÍA**



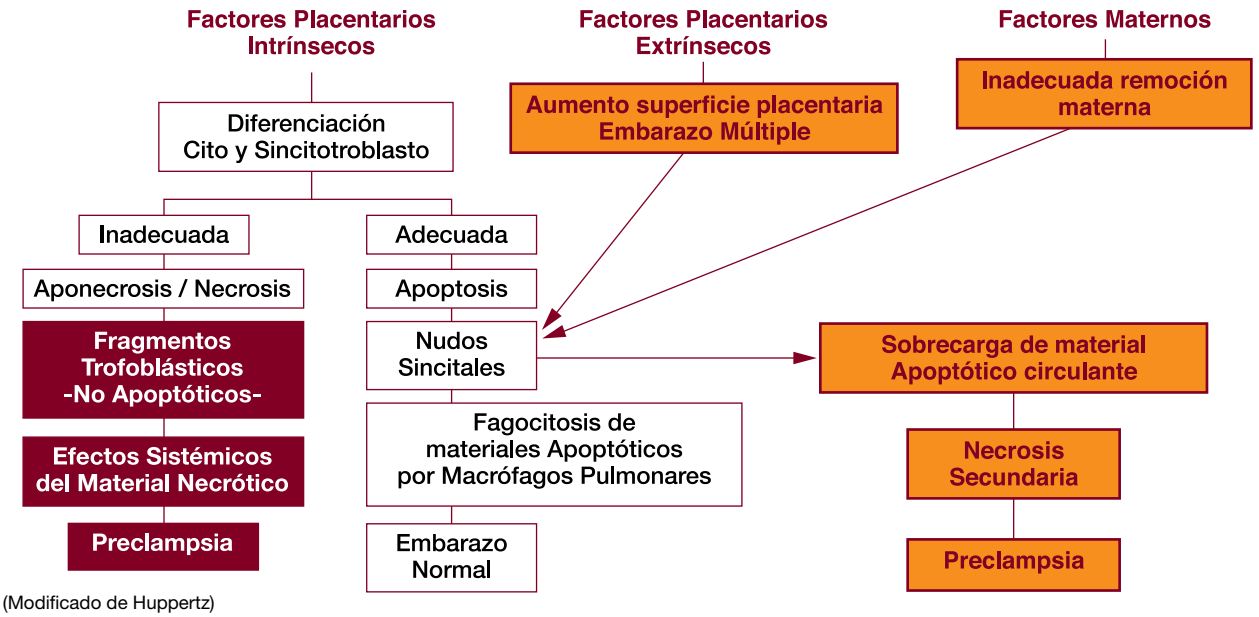
liberación de material trofoblástico en la circulación materna.
Por otra parte existen también factores extrínsecos que pueden llevar a una PE sin que exista -como se desarrolló hasta ahora- una alteración importante del trofoblasto velloso. Es el caso de situaciones de aumento de la masa o de la superficie placentaria por diabetes o embarazo múltiple, o condiciones hipóxicas de la madre (anemia). En estas circunstancias se produce un aumento paralelo en la liberación a la circulación de "nudos sincitiales" provenientes de las vellosidades coriónicas. Si el clearence materno no es capaz de eliminarlos llevará a un aumento de fragmentos apoptóticos circulantes que sufrirán necrosis secundaria con la consiguiente PE. *(Fig. 7)*

De la misma manera, si existe una deficiente respuesta materna para la remoción de los fragmentos apoptóticos que se liberan normalmente a la circulación, se produciría una sobrecarga de los mismos que dañarían el endotelio llevando a la PE.

Proteínas Antiangiogénicas

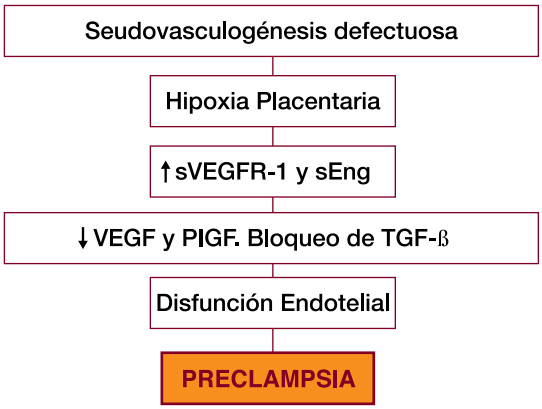
Durante el embarazo normal las células epiteliales del trofoblasto que invaden al útero [36] experimentan una transdiferenciación pasando de un fenotipo epitelial a otro endotelial en un proceso que se conoce como pseudovasculogénesis y cuya finalidad es transformar los vasos maternos en vasos de baja resistencia. En los embarazos con PE esta pseudovasculogénesis fracasa o es

FIGURA 7 **ORÍGENES PLACENTARIOS DE LA PREECLAMPSIA: NUEVA HIPÓTESIS**



(Modificado de Huppertz)

FIGURA 8 **PREECLAMPSIA Y FACTORES ANTIANGIOGÉNICOS**



(Modificado de Mezquita)

sVEGFR-1: variante soluble del receptor de VEGF; sEng: endoglina soluble; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; PIGF: factor de crecimiento placentario; TGF-ß: factor de crecimiento transformante beta.

deficiente por lo que se produce entonces isquemia placentaria. El proceso de angiogénesis placentaria [26,37,38] normalmente está regulado por dos proteínas angiogénicas básicas; el factor de crecimiento placentario (PIGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). En la embarazada con PE la placenta produce gran cantidad dos proteínas anti angiogénicas que circulan en el plasma, semanas o meses antes de que aparezcan los síntomas.

Una de ellas de gran relevancia es la denominada "tirosín-kinasa soluble fms like" (fsFlt-1) o variante soluble del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (sVEGFR-1) que neutraliza la acción de las dos proteínas angiogénicas recién nombradas.; la otra proteina anti angiogénica es la endoglina soluble (sEng) que interfiere la señalización del factor de crecimiento transformante beta 1(TGF-B1) [36, 39,40].

El VEGF y el PIGF -factores de crecimiento esenciales para una correcta vasculogénesis y angiogénesis- producen además óxido nítrico y vasodilatación. El sVEGFR-1 aumenta normalmente en el suero de mujeres embarazadas, pero en la PE los niveles son mucho mayores y secuestran – por ser receptores de alta sensibilidad- rápidamente las formas libres de VEGF y de PIGF con el consiguiente empeoramiento de la angiogénesis.

En la PE se produce una suerte de círculo vicioso en el que la pseudovasculogénesis defectuosa produce hipoxia que en la placenta aumenta la expresión de las moléculas antiangiogénicas sVEGFR-1 y sEng que a su vez interfieren en la formación de vasos que empeora la hipoxia que sigue expresando más y más sVEGFR-1 y sEng.[36]

Los mecanismos reguladores de la producción de sVEGFR-1 no están totalmente conocidos sin embargo estudios in vitro y en ratas demostraron que la hipoxia y la angiotensina 2 aumentan su producción.[26] El efecto de la angiotensina 2 se relaciona además con la aparición de autoanticuerpos agonistas contra el receptor AT1 presentes en la circulación de las mujeres preeclámpticas [39,40]. El tabaco cuando se fuma en el último trimestre del embarazo, es un predictor negativo para PE. Esto se vio en la mayoría de los trabajos sobre el hábito de fumar cigarrillos y la posibilidad de PE; el mecanismo postulado sería curiosamente la inhibición de la liberación de sVEGFR-1 (16-18,41). El monóxido de carbono y la hemooxigenasa – responsable de la producción endógena de monóxido de carbono- inhiben la producción no solo de sVEGFR-1 sino también sEng.[26]

Son varios los trabajos que demostraron en humanos la relación de las proteínas antiangiogénicas con la aparición de PE o de lesiones similares a las que produce la PE. Por ejemplo, Levine y colab. [40] mostraron que el aumento en el suero de sVEGFR-1 y la disminución del PIGF en suero y orina son característicos de la preclampsia; y Zhu y colab. que estudiaron la angiogénesis en pacientes con cáncer observando en ellos que los anticuerpos anti-VEGF producían proteinuria, hipertensión y disfunción glomerular [42]. *(Fig. 8)*

Otras Sustancias No Antiangiogénicas:

●● Además de la disminución de prostaciclina y aumento del tromboxano A2 descriptos característicamente en la PE, hay: marcada disminución de la síntesis de óxido nítrico por la presencia del inhibidor endógeno dimetilarginina asimétrica; aumento de las citocinas proinflamatorias como el factor alfa de necrosis tumoral, interleucina 2, 6 y 8 y la molécula de adhesión intercelular ICAM-1.[29]

●● Se observó en mujeres con PE niveles bajos de la enzima catecol-O-metiltransferasa y de 2-metoxiestradiol que provocarían signos de hipoxia en la placenta.[36]

●● Existen en estudio nuevos marcadores séricos más precoces que sVEGFR-1 y sEng que muestran aumentos significativos en suero de embarazadas con PE, ya en el primer trimestre de embarazo y que se esperaría puedan mejorar el manejo prenatal y perinatal de las embarazadas con esta patología. Ellos son: la proteína placentaria 13 (PP13) detectable a las 7-8 semanas de

la gestación; la proteína plasmática asociada a la placenta (PAPP-A) y la pentraxina 3 larga (PTX3).[32]

Conclusión:
La PE es una enfermedad que se origina en la placenta, donde se produce una alteración en la diferenciación del sincitiotrofoblasto velloso. Hay una vasculogénesis y angiogénesis defectuosa que se traduce en isquemia placentaria a partir de la cual se liberan proteínas antiangiogénicas y fragmentos de trofoblastos apoptóticos a la circulación materna produciendo una respuesta inflamatoria con disfunción endotelial y vasoespasmo. Existe además déficit de prostaciclina y de óxido nítrico con aumento de tromboxano A2 y marcada hiperreactividad a la angiotensina 2. En algunos casos sin que haya una alteración tan grave del sincitiotrofoblasto velloso, puede producirse igual PE si se agregan factores extrínsecos (masa placentaria grande en casos de diabetes, embarazo múltiple) o factores predisponentes maternos que llevan a una incapacidad de clarificar de la circulación los nudos sincitiales apoptóticos que así sufrirán necrosis secundaria y producirán disfunción endotelial y PE.

CLASIFICACIÓN

Según el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, la hipertensión durante el embarazo se ha clasificado en los siguientes grupos:

●● **HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR EL EMBARAZO (HIE) o HIPERTENSION GESTACIONAL:** Detección de dos valores de PA iguales o mayores a 140/90 mmHg separados por 6hs descubiertas después de las 20 semanas de gestación y que se normaliza después de las 12 semanas posparto, sin proteinuria. La etiología de la hipertensión gestacional no está claro, aunque parece identificar a las mujeres que desarrollarán en el futuro, hipertensión esencial. [43]

●● **PREECLAMPSIA:** Desorden multisistémico que se manifiesta, en general, a partir de las 20 semanas de gestación, ante la detección de valores de PA iguales o mayores a 140/90 mm Hg asociado a la presencia de proteinuria. El espectro de la enfermedad puede variar de casos leves, con escasa participación sistémica (preeclampsia leve) a falla multiorgánica (preclampsia grave). En alrededor del 30% de los casos, la enfermedad puede causar insuficiencia placentaria, lo que conlleva al retardo de crecimiento fetal intrauterino, con aumento de la morbilidad y mortalidad perinatal. [44]

- **PREECLAMPSIA LEVE:** Detección de valores de PA iguales o mayores a 140/90 mm Hg, y < 160/110 mm Hg en dos ocasiones, con proteinuria igual o superior a 300 mg/24 horas.
- **PREECLAMPSIA GRAVE:** Detección de PA iguales o mayores a 160/110 mm Hg o aún con valores tensionales menores, pero asociados a uno o más de los siguientes eventos clínicos o de laboratorio (indicativos de daño endotelial en órgano blanco):
  - Proteinuria > de 5 g/24 horas
  - Alteraciones hepáticas
  - Alteraciones hematológicas
  - Alteraciones de la función renal
  - Alteraciones neurológicas
  - Alteraciones visuales
  - Restricción del crecimiento intrauterino /Oligoamnios
  - Desprendimiento de placenta
  - Edema Agudo de Pulmón (no atribuible a otras causas)

●● **HIPERTENSIÓN CRÓNICA:** PA igual o superior a 140/90 que está presente previo al embarazo o que se diagnostica antes de las 20 semanas de gestación y que persiste mas allá de 12 semanas posparto. Se clasifica durante el embarazo en:

- **LEVE:** TA >140 / 90 mm Hg y < 160/110 mm Hg
- **SEVERA:** TA >160 / 110 mm Hg

La principal causa de la hipertensión crónica es la hipertensión primaria o esencial (90% de los casos).
La hipertensión secundaria puede deberse a enfermedades renales, como glomerulopatías y estenosis de la arteria renal, enfermedades del colágeno como lupus y esclerodermia, o trastornos endocrinos como feocromocitoma, hipertiroidismo, e hiperparatiroidismo[14]

●● **HIPERTENSIÓN CRÓNICA CON PREECLAMPSIA SOBREIMPUESTA:** esta entidad se sospecha ante la aparición de proteinuria luego de las 20 semanas o brusco aumento de valores basales conocidos de proteinuria previos o agravamiento de cifras de PA y/o aparición de síndrome de HELLP y/o síntomas neurosensoriales en una mujer diagnosticada previamente como hipertensa. Alrededor del 10% al 25% de las mujeres embrazadas con hipertensión preexistentes desarrollarán PE superpuesta.[45] El riesgo es mayor si la hipertensión es severa y no controlada; así la incidencia de la PE sobreimpuesta, en las pacientes con hipertensión severa varía del 28% a 52% y es tan sólo del 4,7% en las hipertensas leves.[46,47] Las tasas más altas de la PE sobreimpuesta, se ven en las mujeres que tienen insuficiencia renal, historia de hipertensión de más de 4 años de duración, o hipertensión en un embarazo anterior.[48]

MANEJO DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS

●● **GENERALIDADES**

- El manejo obstétrico de la PE se basa fundamentalmente en el balance entre la salud fetoneonatal y la salud materna.
- No existen aún evidencias contundentes sobre mejores resultados entre conductas activas o expectantes en el manejo de la PE.[49]
- La finalización del embarazo es la terapia apropiada para la madre, pero puede no serlo para el feto y/o neonato de pretérminos. El objetivo del tratamiento es prevenir la eclampsia y las complicaciones severas, cerebro y cardiovasculares.[50]
- Está demostrado que la medicación antihipertensiva reduce el

VENART®

Ruscus aculeatus - Hesperidina - Acido ascórbico

SU EFECTO SE POTENCIA CON EL CALOR

El arte en las venas

Acción tónica sobre venas y linfáticos

Debida al Ruscus aculeatus

- Acción tónica pre y post sináptica

Acción sinérgica protectora capilar

Debida a la Hesperidina metilcalcona y Acido ascórbico

- Disminuye su permeabilidad, evitando el edema
- Aumenta la resistencia del capilar

Tres ventajas decisivas

- *Mayor intensidad de acción*
- *Mayor rapidez de acción*
- *Se potencia con el calor*

Presentación:
Envases conteniendo 30 y 60 cápsulas.

Desde hace más de 135 años
CASASCO
www.casasco.com.ar

riesgo de progresión a hipertensión severa, pero no se demostró fehacientemente aún que reduzca la incidencia de preclampsia. [51]

●● **HIPERTENSIÓN CRÓNICA:** El objetivo del tratamiento es evitar la crisis hipertensiva y permitir continuar el embarazo hasta alcanzar la madurez fetal. Debe tenerse cuidado, que el uso de medicamentos en la hipertensión leve durante el embarazo no lleve a una caída en la presión arterial media con el aumento del riesgo de restricción del crecimiento fetal, independientemente del tipo de medicación antihipertensiva usado. (14, 46) En la HTA crónica, los tratamientos administrados previamente deberán ajustarse a las condiciones del embarazo. A las pacientes que estén recibiendo Inhibidores de enzima convertidota (IECA) o antagonistas de Angiotensina II (ARA II) se les modificará la medicación en la consulta preconcepcional, o en su defecto, en la primera visita al control prenatal.

Medidas No Farmacológicas:

- ***Reposo en cama:*** La reducción de la actividad física y de la jornada laboral se acepta como práctica de rutina en el tratamiento para la hipertensión en el embarazo.[52] Si bien el reposo en cama podría ser beneficioso debido a que moviliza los edemas desde el intersticio al intravascular, disminuye la actividad del sistema nervioso simpático y del sistema renina- angiotensina-aldosterona y aumenta la perfusión renal y uterina; el reposo prolongado aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda. Dado que no existe evidencia suficiente para su aplicación, no debería recomendarse como práctica de rutina en la PE leve.[53-55]
- ***Reducción de peso:*** El sobrepeso se relaciona con la posibilidad de tener PE. Sin embargo durante el embarazo no se indica dieta hipocalórica para bajar de peso.
- ***Restricción de Sodio:*** Los consensos recomiendan dieta normosódica en pacientes con hipertensión gestacional o preeclampsia y continuar con la dieta hiposódica indicada previamente en hipertensas crónicas.

CRITERIOS DE INTERNACIÓN

Se recomienda hospitalización en aquellas embarazadas que presenten preeclampsia, en cualquiera de sus formas, ya que la presencia de proteinuria, mayor a 300 mg/24 hs, implica enfermedad avanzada y el inicio de una fase inestable en la que la salud del feto y de la madre pueden deteriorarse de forma impredecible.

●● **Identificación de los criterios de internación:**

- Presión Arterial Sistólica ≥ 160 mm Hg, Presión Arterial Diastólica ≥ 110 mm Hg
- Presencia de síntomas neurosensoriales
- Preeclampsia
- HTA crónica + preeclampsia sobreimpuesta.
- Retardo Crecimiento Intrauterino / Oligoamnios
- HTA Gestacional con TAD > 99 mm Hg.
- HTA crónica con mal control ambulatorio.
- Alteraciones específicas del laboratorio
- Incumplimiento al tratamiento

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

No olvidar que...

●● Ante cifras tensionales iguales o mayores a 160/100 mm Hg, la terapia antihipertensiva debe realizarse con el objeto de disminuir las complicaciones maternas, como la hemorragia cerebral. El descenso debe ser gradual ya que una caída abrupta puede provocar hipoflujo en la madre y en el feto.

●● Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los bloqueadores de los receptores de angiotensina y los inhibidores directos de la renina están absolutamente contraindicados, durante todo el embarazo. La exposición a estos fármacos durante el primer trimestre puede resultar en una dis-

Drogas recomendadas para el manejo vía oral (ambulatorio o sin emergencia):

DROGA	DOSIS DIARIA	COMENTARIOS
METILDOPA Recomendación I-A	250 - 500 mg cada 6 horas. Máximo 2 g/día.	Agonista alfa adrenérgico central, que disminuye la resistencia periférica. Primera elección para la mayoría de las sociedades científicas. Seguridad bien documentada luego del 1° trimestre y mientras dure la lactancia.
LABETALOL Recomendación I-A	100 a 400 mg vía oral cada 12 horas. Máximo 1200 mg/día.	Bloqueante no selectivo de los receptores alfa y beta, con actividad agonista parcial de receptores ß2. Disminución de la resistencia periférica por bloqueo alfa en los vasos periféricos. Seguridad en embarazo y lactancia.
NIFEDIPINA Recomendación I-A	10 a 40 mg vía oral liberación lenta, 1 a 2 veces por día.	Bloqueante de los canales de calcio. Se recomiendan los preparados por vía oral de liberación lenta. No vía sublingual para evitar riesgo de hipotensión brusca. Seguridad en embarazo.

minución del flujo sanguíneo a la placenta llevando a oligoamnios, RCIU, insuficiencia renal, bajo peso al nacer, anomalías cardiovasculares, polidactilia, hipospadia, y abortos espontáneos. Las exposiciones en el segundo y tercer trimestre resultan en insuficiencia renal, oligoamnios, hipoplasia pulmonar, malformaciones craneofaciales y cardiovasculares.[56-58]

EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS

Es el aumento brusco de las cifras tensionales a más de 160-170 mm Hg de sistólica y más de 110 mm Hg de diastólica acompañada de manifestaciones clínicas de lesión de órgano blanco: fotofobia, cefalea intensa, convulsiones, edema agudo de pulmón, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal y otros. El mal llamado "accidente cerebrovascular" es una muy temida complicación, es más frecuente en las pacientes con hipertensión previa y PE sobreimpuesta.
La encefalopatía hipertensiva con o sin convulsiones (eclampsia) es más frecuente en pacientes previamente normotensas.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES: aunque no frecuentes, hay situaciones clínicas graves que pueden simular complicaciones severas de una PE y que es preciso recordarlos. Ellos son: el edema agudo de pulmón, la oliguria con uremia, la epilepsia, la hemorragia subaracnoidea, el tumor cerebral, la encefalitis, y la ingestión de cocaína entre otros.

TRATAMIENTO:

- El objetivo de tratar la hipertensión severa aguda es prevenir las potenciales complicaciones cerebrovasculares y cardiovasculares como la encefalopatía, la hemorragia cerebral y la insuficiencia cardíaca congestiva.
- La PA debe ser reducida con tratamiento endovenoso si alcanza los 160-170/110 mm Hg para prevenir la hemorragia intracraneana. Se considera como respuesta la disminución de 30 mm Hg y 20 mm Hg en la sistólica y diastólica respectivamente.
- El descenso debe asegurar valores de PA que mantengan una adecuada perfusión placentaria, PAS entre 130 - 150 mm Hg y PAD entre 80 – 100 mm Hg, para no afectar la salud fetal.
- El Labetalol EV ó la Nifedipina oral han demostrado ser eficaces y presentan menores efectos materno-fetales adversos.
- La droga antihipertensiva mas comúnmente utilizada es el Labetalol, recomendado en mujeres con PA igual o mayor a 105 - 110 mm Hg, se administra 1 ampolla de 20 mg vía endovenosa lenta durante un período de 2 minutos
- La Nifedipina se administra 10 mg vía oral cada 30 – 60 minutos, dosis máxima 40 mg/día.
- Otras drogas que también se utilizan son: la clonidina, la hidralazina, y el nitroprusiato de sodio.

PREECLAMPSIA GRAVE

- La PE grave es diagnosticada por uno o más de los siguientes signos o síntomas que figuran en la *tabla 2:*

PREVENCIÓN DE LA ECLAMPSIA EN LA PREECLAMPSIA GRAVE

- Existe suficiente evidencia de que el Sulfato de Magnesio debe ser utilizado como droga de primera línea para la prevención de las convulsiones eclámpticas en mujeres durante el embarazo, parto o puerperio con PE grave.
- Reduce un 58% las convulsiones en mujeres con riesgo de eclampsia (Recomendación I A).
- El Sulfato de Magnesio no debe ser utilizado como droga antihipertensiva, siempre debe asociarse a aquellas recomendadas para tal fin.

TABLA 2 **MANIFESTACIONES DE ENFERMEDAD GRAVE EN PACIENTES CON PRE-ECLAMPSIA**

TA > 160 mm Hg sistólica o > 110 mm Hg diastólica	Hemolisis microangiopática
Proteinuria > 5 g/24 horas	Trombocitopenia
Aumento de la creatinina (>0.9 mg%)	Disfunción hepática
Convulsiones (eclampsia)	Restricción crecimiento intrauterino
Edema pulmonar o cianosis	Oligoamnios severo
Oliguria < 500 ml/24 horas	Síntomas de daño significativo de órganos blancos: cefalea, disturbios visuales y/o dolor en hipocondrio derecho/epigastrio, alteración del sensorio.

Reproducido de la Guía para el Diagnóstico y Manejo de la Hipertensión en el embarazo. Unicef. Ministerio de Salud de la Nación. 2° edición. Septiembre 2010

El objetivo de tratar la hipertensión severa aguda es prevenir las potenciales complicaciones cerebrovasculares y cardiovasculares como la encefalopatía, la hemorragia cerebral y la insuficiencia cardíaca congestiva.

INDICACIONES PARA LA INTERRUPCIÓN DE LA GESTACIÓN

(Guía para el Diagnóstico y Manejo de la Hipertensión en el embarazo. Unicef. Ministerio de Salud de la Nación. 2° edición. Septiembre 2010)

- Cifras hipertensivas refractarias al tratamiento
- Alteración de la vitalidad fetal
- Restricción Severa del Crecimiento Intrauterino / Oligoamnios Severo
- Eclampsia
- Desprendimiento Prematuro de Placenta
- Impacto de órgano blanco:
  - Edema agudo de pulmón
  - Compromiso de la función renal (aumento de la creatinina sérica > 1 mg/dl, oligoanuria que no responde a expansión controlada)
  - Alteraciones de la función hepática: TGO o TGP duplicadas del valor normal, con epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho, que indican Síndrome Hellp en curso o con todos sus criterios diagnósticos
  - Cefalea persistente, disturbios visuales o alteraciones neurológicas
  - Alteraciones de la coagulación (plaquetopenia progresiva-coagulación intravascular diseminada)

LAS COMPLICACIONES MATERNAS Y FETALES EN LA PREECLAMPSIA GRAVE

La PE es un importante problema obstétrico que lleva a morbilidad materna y perinatal, especialmente en países en vías de desarrollo. [1, 14] Los resultados maternos y perinatales en la PE depende de uno o más de los siguientes parámetros: edad gestacional al momento del inicio de la enfermedad, la severidad de la enfermedad, la calidad del manejo, y la presencia o ausencia de desórdenes médicos pre-existentes.[1, 2 ,6, 14, 59]

COMPLICACIONES MATERNAS

- Desprendimiento prematuro de la placenta
- Coagulopatía / síndrome de HELLP
- Edema pulmonar / aspiración
- Insuficiencia renal aguda
- Eclampsia
- Insuficiencia hepática o hemorragia
- Accidente cerebrovascular
- Muerte Morbilidad cardiovascular a largo plazo

COMPLICACIONES NEONATALES

- Parto prematuro
- Restricción del crecimiento fetal
- Hipoxia-neurológicos lesiones
- Muerte perinatal
- Morbilidad cardiovascular a largo plazo asociada con bajo peso al nacer

ECLAMPSIA

Se define por la presencia de convulsiones en una paciente con PE o hipertensión gestacional. Puede presentarse antes del parto, durante o en el posparto. En general comienza bruscamente con cefalea, alteraciones visuales, del sensorio, con hipertensión que no necesariamente es muy elevada. Fisiopatologicamente se produce un aumento de la presión de perfusión cerebral en respuesta a la vasoconstricción de las arteriolas secundaria a vasoespasmo cerebral distal. Esta elevación puede observarse con el doppler vascular como un incremento del flujo diastólico con aumento persistente de la presión intramural que lleva a daño mioendotelial, dilatación con extravasación de sangre y aumento del líquido intersticial del cerebro. El tratamiento de elección es el Sulfato de Magnesio en dosis de carga de 4 - 5 gr en 10 cm3 de solución dextrosa al 5%, en bolo endovenoso len-

TABLA 3 **CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE TENNESSEE**

HEMOLISIS	LDH ≥ 600 UI/l Anormalidad en frotis de sangre periférica (Esquistocitos, Células en timón de rueda, en erizo) Bilirrubina sérica ≥ 1.2 UI/L
ENZIMAS HEPÁTICAS ELEVADAS	GOT > 70 UI/L GPT > 40 UI/L LDH > 600 UI/L
RECUENTO DE PLAQUETAS BAJO	≤ 100.000 por mm3

La presencia de dos o más criterios es diagnóstico de HELLP.

to, a pasar en 10 – 15 minutos, el mantenimiento se realiza con 20 gr en 500 cm3 de solución de dextrosa al 5% a 7 gotas por minuto. Si las convulsiones se repiten, se puede repetir el bolo endovenoso diluido de 2,5 g de Sulfato de Magnesio, o sea la mitad de la dosis de carga.

En casos de convulsiones refractarias al Sulfato de Magnesio puede usarse Difenilhidantoína a dosis de 21ml/kg a pasar en una hora y 300 mg/día como mantenimiento. Si se usa el Diazepam debe hacérselo en dosis de 10 mg endovenoso hasta un máximo de 30 mg si todavía no se hizo el parto para evitar depresión fetal.[60]

SINDROME HELLP

Presencia de hemólisis intravascular, plaquetopenia severa y aumento de enzimas hepáticas en una embarazada hipertensa.

●● Descrito por Waisman en 1982, como hemólisis: microangiopàtica con anemia generalmente severa, plaquetopenia menor a 100.000mm3 por consumo en la microcirculación, y movilización de enzimas hepáticas TGP-TGO- LDH.

●● Es una de las mayores complicaciones en la progresión de una Preeclampsia que se caracteriza por hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y descenso de plaquetas, acompañado o no por signos clínicos como HTA severa, dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho, náuseas, vómitos y malestar general.

●● El cuadro es grave, y, en general, las complicaciones nos llevan a la necesidad de interrumpir del embarazo. En su evolución produce distensión de la cápsula hepática y puede llegar a la disfunción orgánica múltiple, con marcada repercusión en el sistema de la coagulación y/o al hematoma subcapsular y a la catastrófica rotura hepática.

●● El síndrome HELLP complica del 10% a 20% de las pacientes con preeclampsia.

●● El síndrome se presenta generalmente en el tercer trimestre del embarazo, aunque se presenta en menos de 27 semanas de gestación en un estimado de 11 por ciento de los pacientes.[61] El síndrome se presenta antes del parto en el 69 por ciento de los pacientes y después del parto en el 31 por ciento de las pacientes.[62]

●● Los mejores marcadores de seguimiento son los niveles de lactato deshidrogenasa y el recuento de plaquetas. Las anormalidades de laboratorio suelen empeorar después del parto.[63] El pico de LDH señala el comienzo de la recuperación del recuento de plaquetas.[63]

●● El recuento de plaquetas absoluto es algo predictivo de complicaciones hemorrágicas. La incidencia de complicaciones hemorrágicas es mayor cuando el recuento de plaquetas es menor de 40.000 por mm3.

●● Los exámenes de laboratorio son usados para el diagnóstico y como un indicador de la severidad del cuadro. El diagnóstico del Síndrome HELLP se ha basado en diferentes criterios. El más utilizado es el de Tennessee. *Ver tabla 3*

●● Algunos pacientes requieren transfusión de productos sanguíneos, y la mayoría se benefician de la terapia con corticosteroides. En raras ocasiones, los pacientes con síndrome HELLP refractarios requieren plasmaféresis.

●● Las pacientes con síndrome de HELLP siempre deben ser evaluadas para el tratamiento con corticoides. La administración prenatal de dexametasona en una alta dosis de 10 mg por vía intravenosa cada 12 horas se ha demostrado que mejora notablemente las anormalidades de laboratorio asociadas con el síndrome HELLP.[64]

●● La terapia con corticosteroides debe ser iniciada en pacientes que tienen un recuento plaquetario de menos de 100.000 por mm3 y debe continuarse hasta que las anormalidades de la función hepática se resuelvan y el recuento de plaquetas sea superior a 100.000 por mm3.

PRONOSTICO A LARGO PLAZO DE LA PREECLAMSIA

La PE aumenta la morbilidad y mortalidad materno-fetal. Además una mujer que tuvo PE está predispuesta a padecer afecciones cardiovasculares en forma prematura, particularmente hipertensión arterial, isquemia cardíaca y accidentes cerebrovasculares. Estas entidades comparten los mismos factores de riesgo, así como mecanismos fisiopatológicos (estrés oxidativo, disfunción endotelial y resistencia a la insulina).[65]

El riesgo futuro también afecta al producto de la gestación. Los niños nacidos de madres preeclámpticas, que son relativamente pequeños al nacer tienen mayor riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria y síndrome metabólico en la vida adulta.

Siendo el parto el único tratamiento curativo, el manejo debe tener en cuenta continuamente el equilibrio riesgo-beneficio de la inducción del parto prematuro y las complicaciones materno-fetales.

RIESGO CARDIOVASCULAR:

Numerosos son los estudios epidemiológicos que demuestran que después de una PE existe un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares en el futuro.

La PE, especialmente si se complica con el síndrome de HELLP, predispone al desarrollo de las consecuencias relacionadas con la hipertensión en futuros embarazos.[66]

Un meta-análisis encontró un riesgo relativo (RR) de 3,70 (IC95% 2,70-5,05) para el desarrollo de hipertensión, 2,16 (1,86-2,52) para cardiopatía isquémica y 1,81 (1,45-2,27) para accidente cerebrovascular durante el seguimiento de 14, 11 y 10 años, respectivamente. [67] El aumento del riesgo puede ocurrir además en los primeros años después del parto. Un estudio en más de un millón de embarazadas en Taiwan que evaluó el riesgo de eventos durante el embarazo hasta el tercer año posparto, mostró que en las mujeres con PE/E la incidencia de eventos cardiovasculares combinados fue 16,21 x 100.000 pacientes/años y la mortalidad materna total de 40,38 por 100.000 pacientes/año, con un incremento del riesgo comparado con mujeres sin PE de 13 veces de infarto, de 8,3 para insuficiencia cardíaca, de 14,5 para accidente cerebrovascular, de 12,6 para eventos combinados, y 6,4 para muerte, luego del ajuste para múltiples factores de riesgo. La influencia en el pronóstico no estuvo relacionada solamente al período periparto sino que permaneció hasta 36 meses luego del mismo.[68] Existen además otros indicadores relacionados a la PE que tiene influencia en la evolución materna. El momento de inicio es importante, ya que su aparición antes de las 37 semanas se asoció con un aumento de 8 veces de la enfermedad coronaria en comparación con aquellas con embarazos normotensos.[69] La gravedad de la enfermedad también conlleva un efecto deletéreo, y las pacientes con presión arterial mayor de 160/110 mm Hg con proteinuria tuvieron un RR de 3,65 de enfermedad coronaria en el futuro. El inicio muy temprano, antes de las 24 semanas de PE severa presenta una alta morbimortalidad perinatal, con elevada tasa de recurrencia en embarazos posteriores, y una incidencia elevada de microalbuminuria e hipertensión crónica, lo cual sitúa a estas mujeres en un elevado riesgo de enfermedad coronaria.[70]

En resumen, las mujeres con PE tienen un riesgo cuatro veces mayor de hipertensión y el doble del riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. Estos datos sugieren que el antecedente de PE debería ser indagado durante la evaluación inicial de la enfermedad coronaria en mujeres.

La PE aumenta la morbilidad y mortalidad materno-fetal. Además una mujer que tuvo PE está predispuesta a padecer afecciones cardiovasculares en forma prematura, particularmente hipertensión arterial, isquemia cardíaca y accidentes cerebrovasculares.

RIESGO RENAL

Recientemente, ha sido reportado que la PE se asocia con el desarrollo de enfermedad renal en el futuro. El Registro Médico de Nacimientos de Noruega, reveló que las mujeres con PE que dieron a luz hijos con bajo peso al nacer tuvieron un riesgo significativamente mayor de requerir ulteriormente una biopsia

renal por proteinuria significativa o deterioro de la función renal con sospecha de enfermedad renal parequimatosa.[71] Por otra parte, una historia de PE se asocia con una alta incidencia de la microalbuminuria e hipertensión, los cuales pueden ser predictivos de futura enfermedad renal.[72] Un estudio anatomopatológico de biopsias renales evidenció glomeruloesclerosis focal y segmentaria en mujeres con antecedentes de PE, mientras que ninguna de las mujeres sin PE tenían este hallazgo.[73] Esto sugiere que la glomeruloesclerosis focal y segmentaria puede ser una nefropatía específica, consecuencia de la PE. Más aún, un estudio reportó que la presencia de PE durante el primer embarazo se asoció con un riesgo relativo de enfermedad renal terminal de 4,7, mientras que aquellas que la desarrollaron en el segundo o tercer embarazo el riesgo fue de 15,5.[74] Estos hallazgos demuestran que la PE se transforma en un factor de riesgo para enfermedad renal crónica, aunque el riesgo absoluto sigue siendo pequeño.

RIESGO DE MUERTE

Las mujeres con antecedentes de PE parecen tener un mayor riesgo de muerte, y la mayoría de las veces se debe a eventos cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares.[75-77] El riesgo de muerte por causas cardiovasculares se incrementó en 8,1 veces, mientras que la de accidente cerebrovascular fue 3,59.[75] El aumento de la mortalidad se observa generalmente después de 20 años. Esto implica la necesidad de vigilar a las mujeres con antecedentes de PE después del parto, para el desarrollo de hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular.

RESISTENCIA A LA INSULINA Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La resistencia a la insulina es un mecanismo implicado en el desarrollo de la PE y podría estar relacionado con el riesgo creciente de eventos cardiovasculares posteriores. La diabetes previa al embarazo y la gestacional son factores de riesgo de PE. [78] Las mujeres que la desarrollaron durante un embarazo presentan una mayor persistencia de la reducción de la sensibilidad a la insulina a 3 meses, con mayor resistencia a la insulina ulterior, expresada por niveles mayores de apolipoproteína B, leptina, insulina, índice de masa corporal y menores valores de adiponectina y colesterol HDL.[79-81]Además la incidencia de diabetes es mayor en mujeres con PE, como lo han demostrado diversos estudios.[82, 83] Otro mecanismo subyacente a la PE y al riesgo cardiovascular es la disfunción endotelial. Diversos estudios han demostrado la persistencia de esta alteración en mujeres con PE hasta 5-6 años luego del embarazo.[84, 85]

PREVENCION PRIMARIA DE LA PRE-ECLAMPSIA

LOS SUPLEMENTOS DE CALCIO: En una revisión Cochrane,[86] los suplementos de calcio se asociaron con reducción de hipertensión y la PE, especialmente para aquellos con alto riesgo de la enfermedad y con una ingesta inicial de calcio baja en la dieta (para aquellos con una ingesta adecuada de calcio, la diferencia no fue significativa). Los datos apoyan la prescripción de suplementos de calcio para las mujeres con alto riesgo de PE y en las comunidades con niveles bajos de calcio en su dieta.[86] Estos resultados difieren del denominado Estudio de Prevención de la PE con calcio, donde se demostró que 2 g de calcio / día no tuvieron un impacto significativo sobre la incidencia de PE [87]. La diferencia puede deberse a que en el primero las mujeres tenían bajo consumo diario de calcio (600 mg), mientras que en el segundo las pacientes tenían una ingesta promedio de calcio de 1000 mg / d.

Estos resultados sugieren que puede haber algún beneficio en el uso de calcio en las mujeres con la ingesta de calcio diaria muy baja.

LA ASPIRINA Y OTROS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS: la mayoría de los ensayos aleatorios que investigaban la prevención de la PE han utilizado dosis bajas de aspirina 50-150 mg/día [85]. Un tratamiento con bajas dosis de aspirina en el embarazo inhibe la biosíntesis del tromboxano A2 plaquetario con poco efecto sobre la producción de prostaciclina vascular, alterando así el equilibrio en favor de la prostaciclina y esto es lo que beneficiaría en la prevención del desarrollo de la PE.[87]

En una revisión sistemática de Cochrane [81] sobre la efectividad y seguridad de los fármacos antiplaquetarios (principalmente la aspirina) para la prevención de la PE se incluyeron 51 ensayos (n = 36.500) demostrando que el riesgo de la enfermedad asociada con el uso de antiagregantes plaquetarios se redujo en un 19%. Hubo además una reducción del 16% de muertes de recién nacidos en el grupo de antiagregantes plaquetarios en comparación con los controles.

Los bebés pequeños para su edad gestacional fueron reportados en 32 ensayos (n = 24.310), con una reducción del 8% en la incidencia de pequeños para la edad gestacional en el grupo tratado con antiagregantes plaquetarios.[75] Los revisores concluyeron que los fármacos antiplaquetarios, principalmente aspirina en bajas dosis, tienen beneficios leves a moderados, cuando se utiliza para prevenir la PE.

El uso o no de aspirina debería basarse entonces en la evaluación del riesgo individual para la PE.[85,88,89]

Suplementación de Calcio: Los suplementos de calcio fueron beneficiosos para la PE en las mujeres que tenían una muy baja ingesta diaria de calcio.

Aspirina en bajas dosis: 75 a 100 mg/día. Se halló una reducción del 19% en el riesgo de PE asociada con el uso de aspirina en bajas dosis. El seguimiento de los niños a 2 años ha demostrado que el uso de baja dosis de aspirina es seguro durante el embarazo.

Bibliografía Sugerida

1. *Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working Group Report on high blood pressure in pregnancy. Am. J Obstet Gynecol. 2000; 183:S1-22.*

2. *Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003; 102: 181-92*

3. *Parada H.O, Hipertensión y embarazo: criterios actuales para la práctica perinatológica. Programa de Actualizacion en Ginecología y Obstetricia. Ciclo 4 Módulo 2. Editorial Panamericana. 2000; 6:153-214.*

4. *Teppa Garrán AD, Terán Dávila J. Factores de riesgo asociados con la preeclampsia. Rev Obstet Ginecol Venez v.61 n.1 Caracas ene. 2001*

5. *Rivero M, Feu C, Perna E, Pizzorno J. Early clinical identification of patient with risk of preeclampsia-eclampsia. Clinical and experimental hypertension 2006;28:1-15*

6. *Duley L. Pre-eclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. Br. Med Bull. 2003; 67:161-76.*

7. *Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol. 2009; 33:130-137.*

8. *Guía para el Diagnóstico y Manejo de la Hipertensión en el embarazo. Unicef. Ministerio de Salud de la Nación. 2° edición. Septiembre 2010*

9. *Hauth JC, Ewell MG, Levine RL, Esterlitz JR, Sibai BM, Curet LB. Pregnancy outcomes in healthy nulliparous women who subsequently developed hypertension. Obstet Gynecol 2000; 95: 24-28.*

10. *O Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. Epidemiology 2003; 14: 368-374.*

11. *Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1563-1568.*

12. *Stone J, Lockwood C, Berkowitz G, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz R. Risk factors for severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1994;83:357-362.*

13. *Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2002; 100: 369-377.*

14. *Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 938-942.*

15. *Wen SW, Demissie K, Yang Q, Walker MC. Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 254-258.*

16. *Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM et al. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a sistematic review. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:1026-1035.*

17. *England LJ, Levine RJ, Qian C et al. Smoking before pregnancy and risk of gestational hypertension and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002; 186:1035-1040.*

18. *Bakker R, Steegers E, Mackenbach J et al. Maternal smoking and blood pressure in different trimesters of pregnancy:The Generation R Sudy. J Hipertens 2010;28:2210-2218.*

19. *Pizzorno J, Rivero M, Perna E. Predictores de riesgo clínicos de preclampsia-eclampsia. Libro de resúmenes 18° Congreso Argentino de Hipertensión Arterial 2011;pág. 47.*

20. *Witlin AG, Sibai BM. Hypertension in pregnancy: current concepts of preeclampsia. Ann Rev. Med. 1997; 48:115-127.*

21. *Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Et al. A prospective study of several potential biologic markers for early prediction of the development of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1993;169: 501-508.*

22. *Voss A, Malberg H, Schumann A et al. Baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in normal pregnancy. Am J Hypertens 2000; 13:1218-1225.*

23. *Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R et al. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. ObstetGynecol 1999; 94:978-984.*

24. *Easterling TR, Benedetti TJ, Schumucker BC et al. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. ObstetGynecol 1990; 76:1061-1069.*

25. *Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes en early human pregnancy. Kitney Int 1998;54:2056-2063.*

26. *Silasi M, Cohen B, Karumanchi A et al. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. Obstet Gynecol Clin N Am 37(2010) 239-253.*

27. *Rang S, Wolf H, Van Montfrans GA et al. Non-invasive assessment of autonomic cardiovascular control in normal human pregnancy and pregnancy-associated hypertensive disorders: a review. J Hypertens 2002; 20:211-2119.*

28. *Fatini C, Sticchi E, Gensini F et al. Endothelial nitric oxide synthasa gene influences the risk of pre-eclampsia, the recurrence of*

negative pregnancy events, and the maternal-fetal flow. J Hypertens 2006; 24:1823-1829.

***29.** Marín-Iranzo R. Hipertensión Arterial y embarazo. Hypertensión 2006;23(7):222-231.*

***30.** Page EW. Placental dysfunction in eclamptogenic toxemias. Obstet Gynecol Surv 1948;3:615-628.*

***31.** Roberts JM, Catov JM. Preeclampsia more than 1 disease: Or is it?. Hypertension 2008;51:989-990.*

***32.** Huppertz B. Placental origins of preeclampsia.Challenging the current hypothesis. Hypertension 2008; 51:970-975.*

***33.** Rasmussen S, Irgens LM. History of fetal growth restriction is more strongly associated with severe rather than milder pregnancy-induced hypertension. Hypertension 2008;51:1231-1238.*

***34.** Irgens HU, Reisaeter L, Iergens LM et al. Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia: population based cohort study. BMJ 2001; 323:1213-1217.*

***35.** Rasmussen S, Iergen LM, Albrechtsen S et al. Predicting preeclampsia in the second pregnancy from low birth weight in the first pregnancy. Obstet Gynecol 2000;96:696-700*

***36.** Mezquita. Fisiología del embarazo. En Fisiología Médica Del razonamiento fisiológico al razonamiento clínico. Editorial Panamericana, 2011:420-423*

***37.** Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. Annu Rev Med 2008;59:61-78*

***38.** Khan F, Belch JJ, McLeod M et al. Changes in endothelial function precede the clinical disease in women in whom preeclampsia develops. Hypertension 2005; 46:1123-1128.*

***39.** Zhou CC, Ahmad S, Mi T et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. Hypertension 2008;51:1010-1019.*

***40.** Levine RJ, Lam C, Qian C et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. N Engl J Med 2006; 355:992-1005.*

***41.** Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of cigarette smoking on the risk of preeclampsia and gestational hypertension. Am J Epidemiol 1989; 130:950-957.*

***42.** Zhu X, Wu S, Dahut WL et al. Risk of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody againts vascular endothelial growth factor: Systematic review and meta-anlysis. Am J Kitney Dis 2007;49:186-193.*

***43.** Fisher KA, Luger A, Spargo BH, et al. Hypertension in pregnancy: clinical-phatological correlation and remote prognosis. Medicine (Baltimore). 1981; 60:267-276*

***44.** Von Dadelzsen P, Ornstein MP, Bull SB, et al. Fall in mean arterial pressure an fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. Lancet 2000; 355: 87-92*

***45.** Walker JJ. Pre-eclampsia. Lancet. 2000; 356: 1260-1265*

***46.** Gilbert WM, Young AL, Danielsen B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. J. Reprod Med. 2007; 52:1046-1051.*

***47.** Sibai BM. Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 1991; 78: 451-461.*

***48.** Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. Risk factor for preeclampsia abruption placentae an adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. N Engl J Med.1998; 339: 667-671.*

***49.** Churchill D, Duley L. Conducta activa versus conducta expectante para la preeclampsia severa antes del término. Base de datos Cochrane de revisions sistemáticas 2007. Número 4.*

***50.** Haddad B, Sibai B. Expectant management in pregnancy with severe preeclampsia. Seminars in Perinatology 2009 Vol 33, 3:143-151.*

***51.** Avalos E, Duley L, Steyn DV, Enderson-Smart DJ. Terapia con fármacos antihipertensivos para la hipertensión leve a moderada durante el embarazo. Base de datos Cochrane de revisions sistemáticas 2007. Número 4.*

***52.** Meher S, Avalos E, Carroli G. Best rest with or without hospitalisation for hypertensive during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews issue 4, 2007.*

***53.** Brown MA. Editorial review:"Non-pharmacological management of pregnancy-induced hypertension". J Hypertens 1990;8(4):295-301.*

***54.** Mathews DD, Vasantika A, Shuttleworth TP."A randomized controlled trial of complete bed rest versus ambulation in the management of proteinuric hypertension during pregnancy" Br J Obstet Gynaecol 1982;89:128-131.*

***55.** Symonds EM. "Bed rest in pregnancy". Br J Obstet Gynaecol 1982;89(8): 593-594.*

***56.** Are ACE inhibitors safe in pregnancy? Lancet 1989;2:482-483*

***57.** Cooper WO, Hernandez Diaz S, Arbogast PG, et al. Mayor congenital malformation after first trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med. 2006; 354: 2443-2451.*

***58.** Triller DM, Evang SD, Tadrous M, et al. Fist rennin inhibitors, aliskiren, for the treatment of hypertension. Pharm World Sci. 2008; 30:741-749.*

***59.** Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002; 186:66-71.*

***60.** Voto L. Hipertensión en el embarazo-1a ed. Rosario.Corpus Libros Médicos y Científicos, 2008.*

***61.** Sibai BM, MK Ramadán, que Usta, M Salama, BM Mercer, Friedman SA. Morbilidad y mortalidad materna en 442 embara-*

zos con hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas (síndrome de HELLP). Am J Obstet Gynecol 1993; 169:1000-6.

***62.** Sibai BM. El síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas): mucho ruido y pocas nueces? Am J Obstet Gynecol 1990; 162:311-6.*

***63.** Martin JN, Blake PG, Perry KG Jr, Mc Caul JF, Hess LW, Martin RW. La historia natural del síndrome de HELLP: patrones de progresión de la enfermedad y la regresión. Am J Obstet Gynecol 1991; 164 (6 pt 1) :1500-9.*

***64.** Magann EF, D Bass, SP Chauhan, DL Sullivan, Martin RW, Martin JN Jr. corticosteroides antes del parto: la estabilización de la enfermedad en pacientes con el síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas (HELLP). Am J Obstet Gynecol 1994; 171:1148-53.*

***65.** Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Preeclampsia and future maternal health. Journal of Hypertension 2010, 28:1349–1355*

***66.** Sibai BM. Diagnosis, controversies and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol 2004; 103: 981-991.*

***67.** Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ.2007;335:974*

***68.** Lin US, Tang CH, Yang CYC, Wu LS, Hungc ST, Hwa HL, Chu PH. Effect of Pre-Eclampsia–Eclampsia on Major Cardiovascular Events Among Peripartum Women in Taiwan. Am J Cardiol 2011;107:325–330*

***69.** Kestenbaum B, Seliger SL, Easterling TR, et al. Cardiovascular and thromboembolic events following hypertensive pregnancy. Am J Kidney Dis 2003;42:982–989.*

***70.** Wikstrom AK, Haglund B, Olovsson M, et al. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. BJOG 2005; 112:1486–1491.*

***71.** Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, et al. Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother. J Am Soc Nephrol 2006;17:837–845.*

***72.** Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. Am J Obstet Gynecol 1986;155:1011–1016.*

***73.** Suzuki H, Watanabe Y, Arima H, et al. Short- and long-term prognosis of blood pressure and kidney disease in women with a past history of pre-eclampsia. Clin Exp Nephrol 2008;12:102–109.*

***74.** Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, et al. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. N Engl J Med. 2008; 359:800–809.*

***75.** Funai EF, Paltiel OB, Malaspina D, et al. Risk factors for preeclampsia in nulliparous and parous women: the Jerusalem perinatal study. Paediatr Perinat Epidemiol 2005;19:59–68.*

***76.** Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, et al. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. BMJ 2001; 323:1213–1217.*

***77.** Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. BMJ 2003;326:845.*

***78.** Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:1563–1568*

***79.** Kaaja R, Laivuori H, Laakso M, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. Metabolism 1999;48:892–896*

***80.** Girouard J, Giguere Y, Moutquin JM, Forest JC. Previous hypertensive disease of pregnancy is associated with alterations of markers of insulin resistance. Hypertension 2007; 49:1056–1062.*

***81.** Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD000492.*

***82.** Libby G, Murphy DJ, McEwan NF, Greene SA, Forsyth JS, Chien PW, et al. Preeclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort. Diabetologia 2007; 50:523–530.*

***83.** Callaway LK, Lawlor DA, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, McIntyre HD. Diabetes mellitus in the 21 years after a pregnancy that was complicated by hypertension: findings from a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2007; 197:492–497.*

***84.** Lampinen KH, Ronnback M, Kaaja RJ, Groop PH. Impaired vascular dilatation in women with a history of preeclampsia. J Hypertens 2006; 24:751–756.*

***85.** Ramsay JE, Stewart F, Greer IA, Sattar N. Microvascular dysfunction: a link between preeclampsia and maternal coronary heart disease. BJOG 2003;110:1029–1031*

***86.** Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systemic review. Obstet Gynecol 2003; 101: 1319–32.*

***87.** Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. Lancet 1986; 327: 1–3.*

***88.** Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. Lancet 2001; 357: 209–15.*

***89.** Coomarasamy A, Braunholtz D, Song F, Taylor R, Khan KS.Individualising use of aspirin to prevent pre-eclampsia: a framework for clinical decision making. BJOG 2003; 110: 882–88.*

Loplac®

LOSARTAN 50/100 mg

El bloqueante del Receptor 1 de la Angiotensina II (AT1) de mayor experiencia de uso y evidencia de actividad

Presentaciones

Loplac 50 mg: envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos
Loplac 100 mg: envase con 30 comprimidos recubiertos

LINEA CARDIOVASCULAR CASASCO

Recetario Solidario

IOMA

Desde hace más de 135 AÑOS CASASCO

www.casasco.com.ar

PELMEC®

AMLODIPINA 5/10 mg

El calcio antagonista de protección permanente

C-6815-11/11

- *Rápida reducción de la Presión Arterial*
- *Mayor reducción de eventos cardiovasculares*
- *Mejor control de la Presión Arterial en el largo plazo*
- *Retrasa la progresión de la Aterosclerosis Coronaria*

vs. VALSARTAN

vs. ENALAPRIL

Presentación
Envases con 30 comprimidos.

Desde hace más de CASASCO 135 AÑOS

www.casasco.com.ar

LINEA CARDIOVASCULAR CASASCO