

Hipertensión y Embarazo

* Humberto Rivera M.

La sociedad moderna con la serie de demandas de carácter socioeconómico y cultural ejerce sobre el individuo una serie de presiones que le ocasionan situaciones de stress, a lo cual se suman cambios en dietas tradicionales que traen como resultado el desarrollo de diversas condiciones que afectan la salud.

Una de las patologías cada día más frecuentes es la hipertensión que ocasiona muertes en países desarrollados y en desarrollo, afectando un número importante de mujeres con o sin embarazo, que ven complicada su función cardiovascular a causa de esta patología y poniendo en peligro su vida y la del feto cuando ésta patología se presenta durante el embarazo.

El conocimiento profundo de este tema es necesario para todo el personal en salud por lo tanto se considera de importancia la revisión bibliográfica publicada al respecto tanto en habla inglesa como castiza, con el *objetivo de:* a) *proporcionar información actual a los profesionales y estudiantes interesados en el tema, b) entender el mecanismo fisiopatológico que contribuye a la hipertensión y a la patología cardiovascular, y cómo este mecanismo debe ser relacionado con el tratamiento, c) revisar los factores de riesgo para hipertensión en el embarazo y determinar la necesidad de intervenir, d) conocer la nueva clasificación que incluye pre hipertensión, f) establecer pautas para el tratamiento de los estadios tempranos de hipertensión, y, finalmente g) identificar aquellas situaciones en que es necesario referir el paciente a un especialista en hipertensión.*

El adecuado cuidado es lo más importante en la detección y manejo de la hipertensión durante el embarazo (hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia).

“Un monitoreo antenatal adecuado incluye identificación de las pacientes de alto riesgo y una detección temprana de los signos y síntomas que indican una progresión a un estadio severo”.

La enfermedad hipertensiva ocurre en aproximadamente 12 a 22% de embarazos, y es directamente responsable de 17.6% de muertes maternas en los Estados Unidos (1,2), sin embargo, hay confusión sobre la terminología y la clasificación de estos desórdenes.

Se ha recomendado que “Hipertensión gestacional” sustituya el término de “Hipertensión inducida por el embarazo”, para describir los casos en los cuales hay presión arterial elevada sin proteinuria, en una mujer después de 20 semanas de gestación y “de presión arterial que vuelve a la normalidad en el post partum” (3,4).

Según los criterios establecidos en mujeres embarazadas, la hipertensión se define como nivel sistólico de la presión arterial de 140 milímetros o más, o nivel diastólico de la presión arterial de 90 milímetros o más, que ocurra después de 20 semanas de gestación en una mujer con la presión arterial previamente normal. Tanto como un cuarto de mujeres con la hipertensión gestacional desarrollará proteinuria, y edema; preeclampsia (5).

Preeclampsia es un síndrome definido por la hipertensión y proteinuria que también se pueden asociar a otros síntomas, tales como edema, disturbios visuales, dolor de cabeza, dolor epigástrico.

Las anormalidades del laboratorio pueden incluir la hemólisis, las enzimas hepáticas elevadas, y el recuento de plaquetas bajo, (síndrome de HELLP).

* Profesor Titular, Departamento de Gineco-Obstetricia, Facultad de Ciencias Médicas, UNAH.

La proteinuria puede o no puede estar presente en pacientes con síndrome de HELLP.

Proteinuria se define como la presencia de 3 g o más de proteína en un espécimen de orina de 24 horas.

Criterios para el diagnóstico de Preeclampsia Leve

- Presión arterial de 140 milímetros de sistólica o más, o de 90 milímetros de diastólica o más, que ocurre después de 20 semanas de gestación en una mujer con la presión arterial previamente normal.
- Proteinuria, definida como excreción urinaria de proteína de 3 gr. o más en un espécimen de orina 24 horas (4).

Pre eclampsia es un síndrome específico que ocurre generalmente después de 20 semanas de gestación.

El diagnóstico de Preeclampsia severa

La preeclampsia se considera severa si uno o más de los criterios siguientes está presente:

- Presión arterial de 160 milímetros de sistólica o más, o de 110 milímetros de diastólica o más, tomada en dos ocasiones separadas por lo menos con seis horas mientras que el paciente está en reposo en cama (6-7).
- Proteinuria de 5 g o más alta en un espécimen de orina de 24 horas, o de +++ en dos muestras tomadas al azar por lo menos por cuatro horas de separación.

“Sin embargo hay que considerar pacientes que muestren una elevación de más de 30 milímetros de sistólica o de más de 15 milímetros de diastólica”

Eclampsia se define como la presencia de convulsiones tipo gran mal o coma en una mujer con preeclampsia.

Otras causas de convulsiones además de la eclampsia incluyen:

- Una malformación arteriovenosa sangrante.
- Un aneurisma roto o
- Un desorden idiopático.

Estos diagnósticos pueden ser los más probables en los casos en los cuales las convulsiones ocurren después de 48 a 72 horas de post parto.

La etiología de la preeclampsia es desconocida, se ha relacionado la gravedad del cuadro con el grado de invasión del trofoblasto.

La preeclampsia también se puede asociar a alteraciones significativas en la inmuno respuesta.

Fisiopatología

En casos de preeclampsia, la invasión por el trofoblasto parece ser incompleta (8, 9). La interacción de varios agentes vaso activos, tales como la prostaciclina (vasodilatador), el tromboxano A2 (vasoconstrictor potente), el óxido nítrico (vasodilatador potente), y las endotelinas (vasoconstrictoras potentes) que causan otro cambio fisiopatológico considerando en preeclampsia: El vasoespasmo intenso.

El vasoespasmo y la hemoconcentración subsecuente se asocian a la contracción del espacio intravascular.

Cambios vasculares

La hemoconcentración, además de la hipertensión, es un cambio vascular significativo, porque las mujeres con el síndrome preeclampsia - eclampsia pueden no desarrollar la hipervolemia normal del embarazo (10).

Los cambios en la reactividad vascular se pueden mediar por las prostaglandinas (11).

Debido al escape capilar y la presión oncótica coloide disminuida asociados a menudo a este síndrome, las tentativas de ampliar el espacio intravascular con terapia fluida Vigorosa en esta mujeres, puede dar lugar a la elevación de la presión capilar pulmonar en cuña e incluso del edema pulmonar.

Cambios hematológicos:

Varios cambios hematológicos también pueden ocurrir en mujeres con preeclampsia, especialmente cuando la preeclampsia es severa.

La trombocitopenia y la hemólisis pueden ocurrir como parte del síndrome del HELLP, aún cuando la etiología es desconocida.

En la interpretación de los niveles del hematocrito en la preeclampsia severa se debe tomar en la consideración que la hemólisis o la hemoconcentración o ambos pueden ocurrir.

La función hepática:

Se puede alterar significativamente en mujeres con preeclampsia severa. La alanina aminotransferasa y el aspartato aminotransferasa pueden estar elevadas.

La hiperbilirubinemia puede ocurrir, especialmente en la presencia de la hemólisis.

La hemorragia hepática, que se manifiesta generalmente como hematoma subcapsular, también puede ocurrir, especialmente en mujeres con preeclampsia y dolor adominal superior (raramente ocurre la ruptura hepática, que se asocia a una alta cifra de mortalidad) (12).

Las mujeres con Síndrome de HELLP.

La preeclampsia severa y la implicación hepática pueden desarrollar síndrome de HELLP.

En un estudio, el síndrome de HELLP ocurrió en aproximadamente el 20% de mujeres con preeclampsia severa (13).

Como la preeclampsia severa, el síndrome de HELLP se asocia a un riesgo creciente de resultados adversos, incluyendo el abrupción placentario, falla renal, hematoma hepático subcapsular, preeclampsia recurrente, parto pretérmino, y de la muerte fetal o materna.

Las manifestaciones neurológicas y cerebrales:

La eclampsia sigue siendo una causa de la mortalidad materna, generalmente en la asociación con la hemorragia intra craneana. (14, 15,16).

Aunque es infrecuente, la ceguera temporal (que dura algunas horas hasta una semana) puede acompañar la preeclampsia severa y la eclampsia (17).

Otras manifestaciones del sistema nervioso incluyen cefalea, la visión borrosa, escotomas, y la hiperreflexia (4).

Los cambios renales:

Como resultado del vasoespasmo, del aumento previsto normal en el índice del filtrado glomerular y de sangre renal, la disminución prevista de la creatinina en suero puede no ocurrir en mujeres con preeclampsia, especialmente si la enfermedad es severa.

La oliguria, (comúnmente definida en forma arbitraria) como menos de 500 ml en 24 horas, también puede ocurrir secundaria a la hemoconcentración y al flujo sanguíneo renal disminuido.

Raramente, la oliguria persistente puede reflejar la necrosis tubular, que puede conducir a la falla renal aguda (18).

Los cambios fetales:

Como resultado del flujo uteroplacentario deteriorado, o del infarto placentario, se pueden encontrar manifestaciones en la sangre en la preecláptica, también se pueden observar en la unidad placentaria fetal.

Éstos incluyen la restricción intrauterina del crecimiento, oligohidramnios, abrupción de la placenta, y el estado fetal en riesgo demostrado en vigilancia del antepartum.

Las consideraciones y recomendaciones clínicas.

¿Hay métodos eficaces para identificar a mujeres en el riesgo para la preeclampsia?

No se ha encontrado ninguna prueba de investigación confiable y rentable para identificar a embarazadas con riesgo de preeclampsia (19,20).

El ácido úrico es una de las pruebas más utilizadas pero tiene un valor pronóstico positivo de solamente 33% y no ha probado ser útil en predecir la preeclampsia (21).

La Velocimetría Doppler de las arterias uterinas no ha sido considerada una prueba útil para las mujeres embarazadas, en pacientes de bajo riesgo para la preeclampsia (19,22).

¿Cuál es el tratamiento óptimo para la preeclampsia?

La observación continua es apropiada únicamente para la mujer con un feto pretérmino si tiene preeclampsia leve. Tal terapia consiste en la evaluación fetal y materna (4).

Ningún ensayo seleccionado al azar ha determinado las mejores pruebas para la evaluación fetal.

Se recomienda pruebas sin stress semanales, perfiles biofísicos, o ambos, que se deben repetir según la condición materna. La prueba se recomienda dos veces por semana cuando se sospecha restricción del crecimiento intrauterino u oligohidramnios.

El control diario del movimiento del feto también ha probado ser útil.

También se recomienda el examen por ultrasonido cada tres semanas para comprobar el crecimiento fetal, y el índice del líquido amniótico (4).

Los cuidados maternos consisten sobre todo en la evaluación frecuente para evitar la agravación de la preeclampsia.

Pruebas de laboratorio iniciales tales como recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, función renal, y una recolección de orina de 12 a 24 horas para evaluar las proteínas.

El manejo de una paciente con preeclampsia severa y lejana al término, debe realizarse en un centro de cuidado de tercer nivel, y en consulta con un/a obstetra- ginecólogo con el entrenamiento, la experiencia y capacidad en manejo de embarazos de alto riesgo, y un/a sub especialista materno- fetal.

Ningún ensayo clínico seleccionado al azar ha comparado el manejo conservador contra el manejo agresivo de mujeres con síndrome de HELLP.

En vista de la naturaleza seria de esta complicación, parece razonable concluir que las mujeres con síndrome de HELLP deben finalizar su embarazo sin importar su edad gestacional.

¿Hay una conducta en el manejo del paciente externo en mujeres con preeclampsia?

“La hospitalización a menudo se recomienda inicialmente para las mujeres con preeclampsia leve (4). Después de que las condiciones maternas y fetales se determinen cuidadosamente, el manejo subsecuente, puede ser continuado en una unidad de vigilancia externa o en su domicilio, en base a su evaluación inicial.

La hospitalización prolongada del embarazo en la preeclampsia severa permite la intervención rápida en caso de que la progresión fulminante a la crisis hipertensiva, abrupcio de placenta, o eclampsia.

Estas complicaciones son raras en las mujeres vigiladas que tienen la evaluación materna y fetal frecuente, así como tener acceso inmediato a los cuidados médicos de tercer nivel.

Si se comprueba el empeoramiento de la preeclampsia, según lo determinado por resultados de síntomas, signos clínicos y pruebas del laboratorio, se indica la hospitalización.

¿Es el manejo médico beneficioso durante trabajo de parto en mujeres con preeclampsia?

Las dos metas principales del manejo de mujeres con preeclampsia durante trabajo de parto son:

La prevención del agravamiento, el control de la hipertensión, y la eclampsia.

Aunque no hay unanimidad de opinión con respecto al uso profiláctico de sulfato del magnesio para la prevención de agravamiento en mujeres con preeclampsia leve o la hipertensión gestacional, un informe de significativa evidencia atestigua la eficacia del sulfato del magnesio en mujeres con preeclampsia severa y eclampsia (23).

Los estudios apoyan el uso del sulfato del magnesio para prevenir complicaciones en mujeres con preeclampsia severa o eclampsia aunque ningún ensayo clínico seleccionado al azar ha comparado el tratamiento con placebo.

- La terapia antihipertensiva se recomienda generalmente para los niveles diastólicos de la presión arterial de 105-110 milímetros o mayores (4, 18,24).
- La hidralazina y el labetalol son los dos agentes más utilizados para este propósito.

Cuál es el óptimo manejo para las mujeres con preeclampsia durante el parto?

Para la preeclampsia leve, se prefiere el parto vaginal al alcanzar el término.

Ningún ensayo clínico seleccionado al azar ha evaluado el método óptimo de finalización del embarazo para las mujeres con preeclampsia severa o eclampsia.

Dos estudios retrospectivos que comparan la inducción del trabajo de parto con cesárea en mujeres con preeclampsia con embarazo lejano al término concluyeron:

“Que la inducción del trabajo de parto era razonable y no era “dañina” aún para los infantes de bajo peso” (25,26).

“La decisión para finalizar el embarazo por cesárea debe ser individualizada”

Tratamiento antihipertensivo de la preeclampsia:

La hidralazina 5-10 mg por vía intravenosa cada 15-20 minutos hasta que se alcanza la respuesta deseada.

Labetalol: la dosis intravenosa del bolo de 20 mg seguido por sulfato de magnesio 40 mg; si no es eficaz, entonces sulfato de magnesio 80 mg, cada 10 minutos a la dosis total máxima de sulfato de magnesio de 220 mg.

(“Control de la intoxicación por Sulfato de magnesio”)

¿Está contraindicada la anestesia durante trabajo y atención del parto en mujeres con preeclampsia?

Con técnicas mejoradas en las últimas dos décadas, la anestesia regional se ha convertido en la técnica preferida para las mujeres con preeclampsia severa y la eclampsia.

Un análisis secundario de mujeres con preeclampsia severa en el “Instituto Nacional de la Salud de niño y el ensayo fetal materno de la red de unidades de la medicina del desarrollo humano” concluyó:

“Que la anestesia epidural para cesárea no está asociada a un índice creciente de edema pulmonar, o de falla renal” (27).

Por otra parte, la anestesia general conlleva más riesgo a las mujeres embarazadas que la anestesia regional (28).

La anestesia regional está contraindicada generalmente en la presencia de coagulopatía debido al potencial para las complicaciones hemorrágicas.

¿Cómo se deben manejar las mujeres con eclampsia?

Las mujeres con eclampsia requieren la pronta intervención intrahospitalaria.

Cuando ocurre una crisis ecláptica, la mujer debe ser estabilizada medicamente.

Primero, es importante controlar convulsiones y prevenir su repetición con sulfato de magnesio intravenoso o intramuscular.

Un protocolo es un 4-g a la dosis de carga seguida de 6-g diluidos en 100 ml de líquido y administrada por vía intravenosa por 15-20 minutos, seguido por 2 g por hora como infusión intravenosa continua (18).

Las medicaciones antihipertensivas se deben utilizar para las mujeres con los niveles diastólicos de la presión arterial mayores de 105 - 110 milímetros.

La bradicardia fetal ocurre con frecuencia durante una crisis ecláptica; generalmente esto se puede manejar por el tratamiento materno, y la finalización por cesárea no es obligatoria.

Una vez que se establezca la paciente, el método de finalización del embarazo depende en parte de factores tales como: edad de gestacional, la presentación fetal, y el progreso del trabajo de parto.

La mayoría de las mujeres con preeclampsia severa o eclampsia pueden ser manejadas sin la supervisión hemodinámica invasora.

Una revisión de 17 mujeres con eclampsia divulgó que el uso de un catéter pulmonar de la arteria ha ayudado en las decisiones de manejo clínico. Sin embargo, ningún ensayo seleccionado al azar apoya su uso rutinario en mujeres con preeclampsia severa.

La supervisión hemodinámica invasora puede ser beneficiosa en mujeres preeclámpicas con enfermedad cardíaca severa, (29) enfermedad renal severa, la hipertensión refractaria, la oliguria, o el edema pulmonar (30,31).

¿Puede la preeclampsia ser prevenida?

Mucha de la investigación obstétrica por décadas, se ha dirigido a encontrar maneras de prevenir preeclampsia y eclampsia.

Los estudios recientes se han centrado en la aspirina en dosis bajas, la suplementación con calcio, y la terapia antioxidante. La mayoría de la evidencia sugiere que la terapia de la aspirina en bajas dosis es de poco beneficio en la prevención de preeclampsia en las mujeres con poco riesgo (4, 32,33).

Aunque hay una cierta controversia con respecto al uso de suplemento de calcio, ensayos grandes controlados al azar, no han demostrado ningún beneficio (34, 35,36).

A pesar de que el parto es siempre apropiado para la madre, este puede no ser óptimo para el feto en los casos en que éste es extremadamente inmaduro.

La presencia de preeclampsia severa a una edad gestacional menor de 34 semanas requiere:

1. Hospitalización inmediata en la unidad de labor y partos.
2. Inicio de medicamentos antihipertensivos.

3. Administración de corticosteroides
4. Evaluación laboratorial.
5. Evaluación de la condición fetal.

La principal patología que afecta a los fetos de las pacientes con preeclampsia es la insuficiencia placentaria, la cual puede producir una restricción del crecimiento intra uterino, así como una disminución en el volumen de líquido amniótico.

Durante el período de tiempo en el que la paciente se mantiene en observación, debe recibir drogas anti hipertensivas según sea necesario, para mantener una presión sistólica entre 140- 155 mm Hg presión diastólica entre 90- 105 mm. Hg.

Los antihipertensivos más utilizados:
Alfametildopa, Nifedipina, Hidralazina, Labetalol

Alfametildopa

- ⇒ Agonista de los receptores alfa
- ⇒ Hipotensor de acción central
- ⇒ Dosis de 500- 3000 mg/ día en 2-4 dosis

Nifedipina

- ⇒ Bloqueador de los canales de calcio
- ⇒ Dosis de 40-120 mg/ día (10-20 mg/4 – hrs)

Se asocia con debilidad neuromuscular en combinación con el sulfato

Hidralazina

- ⇒ Vasodilatador del musculo liso arteriolar
- ⇒ Es utilizado en el manejo de las crisis hipertensivas
- ⇒ Dosis de 5 -10 mg/15 min según sea necesario sin exceder 25mg.

Se ha asociado con hipotensión materna severa, abrupto, oliguria y efectos adversos en la frecuencia cardíaca fetal.

Labetalol

- Antagonista de los receptores alfa y beta adrenérgicos combinados
- Dosis de 600 – 2400 mg/ día (200 - 800 mg c/8 horas o en las crisis 20 mg. IV c/10 mnutos hasta un máximo de 220 mg.)

Se ha asociado con bradicardia fetal.

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de los receptores de angiotensina, el atenolol y diuréticos debe ser evitado, debido a efectos adversos fetales inaceptables.

El médico tiene un rol importante en la prevención, el diagnóstico, y el tratamiento de la hipertensión.

EL alto índice de pacientes hipertensas y sus complicaciones tanto dentro como fuera de la gestación obliga al profesional de la salud a tener un conocimiento básico de la hipertensión y sus complicaciones, se considera que el 32% de los pacientes que adolecen de ésta patología lo desconoce, 15% sabe que la padece pero no está en tratamiento, 26% son tratados en forma inadecuada, y sólo el 27% son tratados adecuadamente.

Así mismo a medida que la edad avanza el riesgo de padecer de hipertensión es mayor. La presencia en nuestras salas de hospitalización de pacientes embarazadas con hipertensión gestacional, hipertensión crónica, preeclampsia, eclampsia, síndrome de HELLP y los casos de muerte que anualmente ocurren en nuestros centros, nos obligan a prestar mayor atención a esta patología y señalar a nuestras pacientes las medidas que deben tomar para evitar caer dentro del rango de severidad .

Conclusiones

Es necesario hacer énfasis en la enseñanza de la hipertensión su prevención, diagnóstico y tratamiento. Debemos educar a nuestras pacientes y mantener programas de diagnóstico precoz de la hipertensión.

La paciente embarazada complicada con uno de los cuadros de la hipertensión y sus familiares, deben ser informados y concientizados del riesgo que esta patología implica en la actual y futuras gestaciones.

La paciente con preeclampsia leve puede ser tratada en forma ambulatoria y expectante siempre y cuando se le instruya del riesgo y de la urgencia que acuda de inmediato a un centro de tercer nivel si el cuadro se agrava.

La preeclampsia severa, y la eclampsia y el síndrome de HELLP deben ser tratadas en un centro de tercer nivel por personal altamente calificado.

BIBLIOGRAFIA

1. Walker J.J Preeclampsia Lancet 2000; 356 : 1260 – 1265
2. Koonin L.M., Mac Kay AP Berg C J, Atrash HK Smith J C Pregnancy – related mortality surveillance United States, 1987 – 1990 Mer Mortal Wkly Rep CDC surveill Summ 1997; 46 (4) : 17 – 36
3. Chronic hypertension in pregnancy ACOG Practice Bulletin N 29 American College of O and G, 2001; 177 – 185
4. Report of the National High Blood Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy Am J Obstet Gynecol 2000; 183 : S 1 – S – 22
5. Saudan P Brown M.A. Buddle M L, Jones M. Does gestation hypertension become pre-eclampsia? Br J Obstet Gynec al 1998; 105: 1177 – 1184
6. Nort RA Taylor RS Schellenberg J.C. Evaluation of a definition # pre-eclampsia . Br J Obstet Gynecol 1999 106; 767 - 773
7. Levine RJ Ewell MG Hauth J.C. Evaluation of a definition of pre-eclampsia include a rise in diastolic blood pressure ≥ 15 mm Hg to a level < 90 mm Hg in Association with proteinuria ? A.J. Obstet Gynecol 2000; 183: 787–792
8. Zhoo y Fisher SJ, Janatpour M Genbacev O Dejana E, Wheelock Mel al Human Cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate a strategy for successful endovascular invasion? J Clin Invest 1997; 2139 – 2151
9. Fox H The placenta in pregnancy hypertension PC ed. Hnadbook of hypertension, volume 10 : hypertension in pregnancy. New York : Elsevier; 1998: 16 – 37
10. Pritchard JA Cunningham FG, Pritchard SA . The Parkland *Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 951- 963 .

11. Cunningham FG, Cox K, Gant NF. Further Observations on the nature of pressor responsivity to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 581 – 583
12. Rinehart BK, Terrane DA, Magann EF, Martin RW, May WL, Martin JN. Jr Preeclampsia-Association hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. *Obst Gynec Surv* 1999; 54: 196-202
13. Sibai BM Radaman MK, Usta I, Salama M. Mercer BM, Friedman SA Maternal Morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP Syndrome) *Am.J. Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000
14. Wich anticonvulsant for women with eclampsia. Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial *Lancet* 1995, 345: 1455-1463 (erratum *Lancet* 1995; 346: 258)
15. Matter F, Sibai BM Eclampsia VIII Risk factors for maternal morbidity. *Am J. Obstet Gynecol* 2000; 182: 307 - 312
16. Richards A. Graham D, Bullock R Clinicopathological study of neurologic complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 416 – 421
17. Cunningham F.G., Fernandez CO, Hernandez C, Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1291- 1298
18. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap L.C. III Hauth JC Wenstrom KD Hypertensive disorders in pregnancy in *Williams Obstetrics* 21st ed New York : Mc Graw – Hill ; 2001 – 567 - 618 .
19. Friedman SA, Lindheimer MD, Prediction and differential diagnosis. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy* 2nd ed. Stamford, Connecticut Appleton & Lange 1999: 201- 227 .
20. Helewa ME, Burrows RF, Smith J., Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: I Definitions, evaluation and classification of the hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157: 175 – 725
21. Lim KH, Friedman SA, Ecker JL, Kaoh, Kilpatrick SJ,. The Clinical utility of serum uric acid measurement in hypertensive disease in pregnancy *AMj Obstet Gynaecol* 1998; 105: 422-429
22. Irion). Masse J, Forest C, Prediction of preeclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveform analysis in low risk nulliparous women. *Br. J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 422-429 .
23. Coetzee Ed; Domnisse J. Anthony JA, randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in management of women with severe preeclampsia *Br. J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 300-303
24. Sibai BM, Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J. Med* 1996; 335: 257 – 265
25. Nassar AH, Adra AM, Chaktoura N, Gomez-Marin O, Beydour S, Severe preeclampsia remote from term : Labor induction or elective cesarean delivery ? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1210- 1213
26. Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ, Severe preeclampsia and the very low weight infant is induction of labor harmful? *Obst Gynecol* 1999, 93: 485 – 488
27. Hogg B, Hauth JC, Caritis SN, Sibai BM, Lindheimer M, Van Dorsten SP, et al Safety of labor epidural anesthesia for women with severe hypertensive disease. National Institute of Child Health and Human Development Maternal – Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1096 – 1101
28. Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP, Anesthesia – related deaths during obstetric delivery in the United States , 1979 – 1990 . *Anesthesiology* 1997 ; 86: 277 – 284
29. Gilbert WM, Towner DR, Field Nt, Anthony J. The safety and utility of pulmonary artery catheterization in severe preeclampsia and eclampsia *A J Obstet Gynecol* 2000; 182 : 1397 – 1403
30. Clark SL, Cotton DB, Hankins GB, Phelan JP. *Critical care obstetrics*. 3^a ed Malden, Massachusetts: Blackwell Science, 1997
31. Easterling TR, Benedetti TS, Schmucker BC, Carlson KL. Antihypertensive therapy in pregnancy directed by non invasive hemodynamic monitoring. *Am J Perinatol* 1989; 6: 86 - 89

31. Easterling TR, Benedetti TS, Schmucker BC, Carlson KL. Antihypertensive therapy in pregnancy directed by non invasive hemodynamic monitoring. *Am J Perinatol* 1989; 6: 86-89
32. Heyborne KD,. Preeclampsia prevention : Lessons from Low -dose aspirin trials. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 : 523 – 528.
33. Goffinet F, Aboulker D, Paris- Llados, Bucourt M, Uzan M, Papiernick E, et al. Sceening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: A multicenter randomized controlled trial *BJOG* 2001; 108 : 510-518
34. Sibai BM, Prevention of Preeclampsia : A big dissapointment *Am J Obst Gynecol* 1998 ; 179 : 1275 – 1278
35. Levine Rj. Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al. Trial of Calcium to prevent preeclampsia *N Engl J Med* 1997; 337 : 69-76
36. Crowther CA, Hiller JE, Pridmore B, Bryce R, Duggan P, Hague Wm, et al. Calcium supplementation in nulliparous women for the prevention of pregnancy – induced hypertension, preeclampsia and preterm birth: An Australian randomized trial. FRACOG and the ACT Study Group. *Aust N Z J Obst Gynaecol* 1999; 39 12 – 18