

ARTÍCULO DE REVISIÓN

UTILIDAD DE LOS FLUIDOS EN PACIENTES CON PRE-ECLAMPSIA/ECLAMPSIA: EVIDENCIA

Dr. Roberto A. Watts R¹, Dr. José Leonardo González², Dr. Paulino Vigil-De Gracia³

RESUMEN

La preeclampsia-eclampsia se caracteriza por presión arterial elevada durante el embarazo, presentándose en cerca del 8-10% de todos los embarazos. En la mujer embarazada normalmente hay un aumento del volumen plasmático, sin embargo en preeclampsia/eclampsia usualmente dicho volumen está disminuido. Esta disminución del volumen plasmático ha llevado a la idea de que hay que administrar fluidos para mantener la estabilidad hemodinámica materna. La validación de esta teoría se ha dado por múltiples estudios observacionales los cuales parecen justificar dicha práctica, sin embargo los pocos ensayos clínicos aleatorios no muestran utilidad. Los resultados maternos o neonatales no mejoran usando fluidos o líquidos de rutina en mujeres con preeclampsia-eclampsia, de hecho existe mayor riesgo de otras complicaciones maternas como lo es el edema agudo de pulmón.

En conclusión, no existe evidencia que respalde la terapia con fluidos en pacientes con pre-eclampsia o eclampsia y es una conducta que debe eliminarse en nuestros países ya que no genera ningún beneficio y puede ser perjudicial.

ABSTRACT

Preeclampsia-eclampsia is defined as high blood pressure during pregnancy, occurring in approximately 8-10% of all pregnancies. During pregnancy there is usually an increase in plasma volume, but in preeclampsia / eclampsia usually the volume is decreased. This decrease in plasma volume has led to the idea that we must administer fluids to maintain maternal hemodynamic stability. The validation of this theory is given by multiple observational studies that seem to justify this practice, however few randomized clinical trials show no benefits. These results do not improve maternal or neonatal outcomes when using routine fluids in women with pre-eclampsia, in fact there is a greater risk of other maternal complications such as acute pulmonary edema.

In conclusion, there is no evidence to support fluid therapy in patients with pre-eclampsia or eclampsia and that practice should be eliminated in our countries.

INTRODUCCIÓN

La pre-eclampsia y eclampsia se puede presentar en cerca de un 8-10% de todos los embarazos ¹ y la clave para realizar el diagnóstico es la elevación de la presión arterial luego de las 20 semanas de gestación y/o en el puerperio aunado a la pérdida anormal de proteínas por vía renal. Esta enfermedad tiene una manifestación multisistémica con compromisos a órganos como cerebro, riñón, hígado, ojos, sistema hematológico, además de prematuridad, muerte fetal/neonatal, discapacidad o muerte materna ².

Durante un embarazo normal la presión arterial manifiesta cambios según el tiempo de gestación. Se observa que al terminar el primer trimestre hay una caída de la presión arterial y al pasar las 20 semanas de embarazo la presión arterial se eleva nuevamente alcanzando al término los niveles observados al iniciar el embarazo ³.

El volumen de plasma aumenta progresivamente durante la segunda mitad del embarazo, sin embargo este volumen se ha observado disminuido en pacientes con pre-eclampsia. Por este hallazgo se ha sugerido que en gestantes con pre-eclampsia la expansión del volumen plasmático podría mejorar la circulación útero placentaria y materna ⁴. Estudios no controlados y opiniones de expertos en la década de los ochenta y principios de los años noventa sustentaban la necesidad y el beneficio de fluidos en pacientes con pre-eclampsia ³.

Existen pocos estudios clínicos aleatorios que evalúan la utilidad de los fluidos en pacientes con pre-eclampsia o eclampsia.

En esta revisión evaluaremos todo la documentación existente con respecto al uso de fluidos de rutina en pacientes con pre-eclampsia/eclampsia.

JUSTIFICACIÓN

Desconocemos revisiones en español publicadas en revistas indexadas que analicen todas las publicaciones existentes y en especial las publicaciones de estudios clínicos aleatorizados relacionadas con el uso de fluidos para mejorar el volumen plasmático en pacientes gestantes con pre-eclampsia. En cambio existen varias guías clínicas en América Latina ⁵⁻⁷ que recomiendan el uso rutinario de fluidos en pre-eclampsia dando la impresión que la evidencia

^{1,2,3} Departamento de ginecología y obstetricia del Complejo Hospitalario "Dr Arnulfo Arias Madrid" de la Caja de Seguro Social, Panamá, Panamá.

³ Dirección: Unidad de Cuidados Especiales de Ginecología y Obstetricia (CEGO), departamento de Obstetricia, Complejo Hospitalario "Dr Arnulfo Arias Madrid" de la Caja de Seguro Social, Panamá, Panamá.

sustenta fehacientemente su uso. Es de gran valor científico y de actualidad realizar una revisión sobre los estudios existentes que evalúan los resultados maternos y neonatales al usar fluidos como expansor de volumen plasmático en los trastornos hipertensivos de embarazo. Además es necesaria la publicación en una revista de impacto en América Latina y sobre todo que pueda ser leída en español.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Se han realizados múltiples estudios midiendo las variables cardiovasculares mediante la utilización de catéteres en la arteria pulmonar, en pacientes con embarazos sin patologías y en pacientes con preeclampsia. La mayoría de estos ha demostrado que la expansión de volumen en pacientes con preeclampsia aumenta el gasto cardíaco y disminuye las resistencias vasculares ⁸⁻¹². Por ejemplo, Gallery et al. describen una mejoría de la hipertensión que se mantiene por 48 – 72 horas luego de la infusión de un expansor de volumen plasmático ^{13,14}. Brewer et al. encontraron mejoría en la diuresis en 7 pacientes con oliguria ¹⁵.

En cuanto a la asociación que hay entre un volumen plasmático reducido en preeclampsia y la aparición de restricción del crecimiento fetal, se han realizado estudios en los que se miden los parámetros flujométricos fetales antes y después de la utilización de un expansor de volumen, pero los mismos no han tenido resultados consistentes, además la cantidad de pacientes analizados no es suficiente para demostrar de forma contundente un beneficio ¹⁶⁻²⁵.

El estudio de Visser et al. es el único estudio observacional que compara resultados perinatales y maternos, entre la utilización o no, de expansores de volumen, y no mostro diferencia significativa ¹⁰.

Todos estos estudios observacionales tienen una población seleccionada, heterogénea y pequeña. Además en muchas ocasiones el tipo de trastorno hipertensivo no estaba bien definido, y además no se describen las morbilidades asociadas. Incluso el método para la expansión del volumen varía considerablemente entre los estudios, ya que no hay un consenso sobre el tipo o la cantidad de fluido que debe ser administrado. Entre los agentes que han sido utilizado se encuentran sustitutos coloides del plasma, plasma pasteurizado con alto contenido de albumina, albúmina al 5%, soluciones derivadas del starch, dextrano, cristaloideos ^{10,18,19,16}. Cada uno de los cuales tiene ventajas y desventajas.

ESTUDIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Existen en la literatura muy pocos estudios aleatorizados, la mayoría de ellos no tienen la suficiente cantidad de pacientes, además con mucha variabilidad en el tipo de trastorno hipertensivo.

La librería Cochrane publicó en 2010 una Revisión ³ titulada “Expansión del Volumen Plasmático para el tratamiento de la Preeclampsia”, se incluyeron los estudios aleatorizados que incluían mujeres con hipertensión durante el embarazo, con o sin proteinuria, y las intervenciones eran cualquier comparación de la expansión de volumen plasmático con ninguna expansión, o de un expansor de volumen plasmático

con otro. Se obtuvieron solo 3 estudios que cumplieron con los criterios de selección. Todos los estudios utilizaron soluciones coloides. En un estudio todas las mujeres presentaban proteinuria, en los otros dos estudios no se observó proteinuria en todas las mujeres al ingreso y se excluyeron las mujeres con hipertensión grave. Todos los estudios fueron muy pequeños y ninguno describe con detalles suficientes el método utilizado para mantener oculto la asignación del grupo de tratamiento. Se obtuvieron 61 mujeres, lo cual es un número muy pequeño, por lo cual se concluye que no hay pruebas suficientes para realizar cálculos fiables de los efectos de la expansión de volumen plasmático para las mujeres con preeclampsia, y los autores concluyen, que deben realizarse estudios aleatorios grandes para evaluar la efectividad y la seguridad de las soluciones coloides y cristaloideos, y que estos ensayos deben ser restringidos en pacientes con preeclampsia grave, que es donde hay más probabilidad de beneficio ³.

Algunos otros estudios como el de Sehgal y col ²⁶, que comparó 13 controles con 10 pacientes recibiendo dextrano 40 hiperosmolar, y 9 pacientes recibiendo plasmanato hiperosmolar, que demostró una disminución de la hemoconcentración y aumento de la diuresis después de 2 días de iniciar la terapia. Belfort y col. ⁸ demostró un incremento de la presión en cuña pulmonar y una disminución de la resistencia vascular sistémica, sin cambios en la presión arterial luego de utilizar un expansor de volumen. Estos estudios no comparaban los resultados clínicos maternos y fetales, al utilizar o no la expansión de volumen, además son muy pequeños.

El estudio PETRA ²⁷ (Preeclampsia Eclampsia Trial Amsterdam) del 2007, con 216 pacientes con edad gestacional entre 24 y 34 semanas con preeclampsia severa, Síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) o Hipertensión Gestacional con Restricción del Crecimiento Fetal, admitidas en dos hospitales universitarios de Amsterdam entre abril del 2000 a mayo de 2003, se aleatorizaron 111 pacientes en el grupo de tratamiento (expansión de volumen y mantener una presión arterial diastólica en 85-95 mmHg) y 105 al grupo control (restricción de fluidos intravenosos y mantener una presión arterial diastólica entre 95-105 mmHg). Los resultados primarios eran el desarrollo neurológico neonatal al término, mortalidad perinatal, morbilidad neonatal y morbilidad materna. Las características basales entre los dos grupos eran comparables y la edad gestacional media fue 30 semanas. El grupo de tratamiento recibió mayores cantidades de infusión de líquidos que el grupo control (813 ml/día vs 14/ml/día) lo cual fue significativo. Se observó una mayor disminución de la hemoglobina en el grupo tratamiento. No hubo diferencia significativa en los índices de desarrollo neurológico, ni en la morbilidad neonatal compuesta. Hubo una tendencia a menos tiempo de prolongación del embarazo, y a mas neonatos que requirieron tratamiento con oxígeno en el grupo de tratamiento, pero esto no fue significativo. En cuanto a las morbilidad materna no hubo diferencia significativa, pero si hubo más cesareas en el grupo de tratamiento lo cual resulto estadísticamente significativo. Como conclusión de este estudio, la expansión de volumen plasmático no mejora

los resultados maternos ni fetales, en mujeres con trastorno hipertensivo de inicio lejos del término. Este es el primer estudio prospectivo aleatorizado ²⁷, que pone a prueba la teoría que el uso de expansores de volumen en el manejo de los trastornos hipertensivos severos, resulta en beneficios perinatales, y los resultados del mismo no apoyan esta teoría.

RESULTADOS MATERNOS

El estudio PETRA ²⁷, el cual tiene el mayor nivel de evidencia en este tema, utilizó hidroxietilstarch como expansor de volumen en el grupo de tratamiento, mientras que en el grupo control los fluidos intravenosos estaban limitados a los medicamentos necesarios diluidos en soluciones cristaloides. En este estudio, el grupo tratamiento recibió mayor cantidad de líquidos intravenosos con un promedio de 813 ml/día vs 14 ml/día en el grupo control, lo cual fue significativo; no hubo diferencia significativa en la necesidad de uso de antihipertensivos. En cuanto a la mortalidad y morbilidad materna (Eclampsia, Síndrome de HELLP, edema pulmonar, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, hematoma hepático, encefalopatía, infecciones y eventos trombóticos) no hubo diferencia significativa entre ambos grupos. El descenso de la hemoglobina con respecto al valor inicial fue mayor en el grupo de tratamiento, lo cual fue significativo, y este descenso se mantuvo hasta 7 a 11 días del tratamiento. Además la prolongación del embarazo tuvo un promedio de 10,5 días en el grupo control, y 7,4 días en el grupo de tratamiento, aunque esto favorece el grupo control, no se alcanzó diferencia estadísticamente significativa. En el grupo de tratamiento hubo más embarazos que terminaron por cesarea, y de éstas un mayor número fueron por indicación materna, esto fue significativo ²⁷.

Los otros estudios mencionados anteriormente no tienen el suficiente número de pacientes para poder llegar a una aseveración válida, en cuanto al beneficio materno de la terapia con expansores de volumen. Por lo cual con la evidencia que tenemos actualmente, no hay un mayor beneficio desde el punto de vista materno para la utilización de terapia con expansores de volumen para los trastornos hipertensivos del embarazo.

RESULTADOS FETALES

En cuanto a los resultados perinatales, en el estudio PETRA ²⁷, no hubo diferencia significativa en cuanto a las muertes fetales, además se observó que la mayoría de éstas muertes fueron en pacientes con un diagnóstico muy temprano de un trastorno hipertensivo del embarazo. Fue similar la edad gestacional a la cual se dieron los nacimientos (31 semanas). En cuanto al peso al nacer, el puntaje de Apgar, la necesidad de ventilación asistida, la estancia intrahospitalaria y la morbilidad neonatal (síndrome de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, sepsis) y las muertes postnatales no hubo diferencia significativa entre el grupo tratamiento y el grupo control. Cuando se hace un análisis en subgrupos, y se analizan por separado las pacientes con preeclampsia severa o con síndrome de HELLP al ingreso, pacientes con restricción del crecimiento fetal y las pacientes que tenían menos de 30 semanas al ingreso, igualmente no hay diferencias significativas en los resultados perinatales entre

ambos grupos ²⁷.

Siendo esta la mejor evidencia que tenemos en la actualidad, podemos decir de forma categórica que la terapia con expansores de volumen plasmático no provee ningún beneficio desde el punto de vista de resultados perinatales.

DISCUSIÓN

Partiendo del hecho de que la preeclampsia es una enfermedad multisistémica y multifactorial caracterizada por la existencia de daño endotelial que precede al diagnóstico clínico que todos conocemos; es lógico pensar que la isquemia placentaria conduce a una activación y disfunción endotelial o vascular materna que resulta en ²⁸⁻³³:

- Aumento de la producción de endotelinas y tromboxanos.

- Aumento en la sensibilidad vascular a la angiotensina II

- Disminución de la formación de agentes vasodiladores como Óxido nítrico y prostaciclina.

Para entender cómo funciona la patología teniendo de referencia lo expuesto en el párrafo anterior describiremos lo que sucede ²⁹⁻³⁶:

- Aumento de las resistencias vasculares

- Mayor agregabilidad plaquetaria.

- Actividad del sistema de coagulación

- Disfunción endotelial.

Toda la información descrita se ha logrado a través de múltiples estudios de cohorte que se han realizado en los cuales la técnica de termodilución es la técnica estándar para medir cambios hemodinámicos. Gracias a ellos se ha podido establecer todos los cambios que ocurren normalmente en los diferentes trimestres del embarazo, pero es obvio que la preeclampsia altera todos estos cambios o adaptaciones fisiológicas de la manera como los conocemos ³⁶⁻³⁸.

Los cambios hemodinámicos normales durante la gestación esperados han sido estudiados objetivamente. Estudios como el de los cambios hemodinámicos en la segunda mitad del embarazo establecen claramente un incremento en la frecuencia cardíaca y un incremento en las presiones arteriales. Los desórdenes hipertensivos del embarazo son caracterizados por incremento de la presión sanguínea y aumento de la resistencia vascular y reducción del volumen plasmático fuera de lo ya estudiado objetivamente como esperado durante una gestación sin patología ³⁴⁻³⁶.

La regulación vascular del sistema nervioso autónomo es implicada en el desorden fisiopatológico, existen estudios que han medido el incremento de la actividad simpática medido por microneurografía en la preeclampsia. La hiperactividad simpática puede ser la presentación clínica inicial de este desorden y es que si se reduce el volumen plasmático, el incremento de la vasoconstricción parece ser seguido para

garantizar el flujo a órganos vitales. Si esa hipótesis es correcta ha hecho que muchos piensen erróneamente que la expansión de volumen puede disminuir la actividad simpática sin tomar en consideración el aumento de la permeabilidad endotelial que puede desencadenar en complicaciones graves a la madre y por ende al feto^{28,31}, incluso asociándose con muertes maternas por complicaciones pulmonares como edema agudo pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria del adulto⁴⁰.

A pesar de la hipovolemia característica de la enfermedad no se produce el estímulo del sistema renina angiotensina, sino que además hay mayor sensibilidad a la angiotensina II y a la norepinefrina aumentando la vasoconstricción y la permeabilidad vascular^{30,33}.

Basado en lo expuesto desde el punto de vista cardiovascular podemos decir que:

- Existe un aumento de la postcarga (Hipertensión)
- La precarga puede estar afectada por la volemia patológicamente disminuida del embarazo o estar aumentada de forma iatrogénica por la administración de cristaloides o sustancias oncóticas intravenosas que pueden complicar todo desde el punto de vista clínico.
- Activación endotelial con extravasación hacia el espacio extracelular; en especial los pulmones y el cerebro.
- Aumento de la masa del ventrículo izquierdo.

Las pacientes con preeclampsia son demasiado sensibles a la terapia vigorosa con líquidos administrados en un intento por expandir hasta las cifras propias del embarazo normal el volumen sanguíneo contraído, es por ello que la administración de grandes volúmenes de líquido podría aumentar y lo hace, la distribución inadecuada del líquido extravascular y así incrementa de manera apreciable el riesgo de edema pulmonar y cerebral. Lo correcto es que solo se usen los fluidos con los que se administra el sulfato de magnesio (25-50 cc/h) y en caso de usar hidralazina como antihipertensivo en las crisis hipertensivas se puede administrar una hidratación adicional de 500 cc intravenosos en 24 horas³⁹.

Muchos estudios han sugerido que el empleo de soluciones cristaloides o coloides para la expansión de volumen plasmático podrían incrementar el volumen plasmático materno y la perfusión placentaria; sin embargo en preeclampsia el aumento del volumen plasmático aumenta el riesgo de edema agudo de pulmón o edema cerebral por lo tanto se ha evaluado el tratamiento en pequeños estudios randomizados que no han demostrado que esta medida mejore el pronóstico materno ni fetal.

El más grande estudio randomizado que comparó la terapia con expansores de volumen, con la no utilización de la misma, evaluó resultados maternos y fetales, el estudio PETRA²⁷, demostró de manera categórica que no está justificada la utilización de esta estrategia terapéutica, ya que no se demostró un beneficio clínica entre ambos grupos de tratamiento.

CONCLUSIONES

Tradicionalmente se ha recomendado la hidratación o el uso de fluidos en pacientes con pre-eclampsia y eclampsia basado en el concepto de que la paciente con pre-eclampsia cursa con una hipovolemia. El concepto de la hipovolemia es cierto, lo que no es cierto es que la hipovolemia se corrige con la administración de fluidos. No existen estudios clínicos aleatorizados que demuestren que el uso de fluidos genera beneficios, por lo tanto no se debe recomendar su uso en pacientes con pre-eclampsia/eclampsia. Por lo tanto no hay justificación basada en pruebas para recomendar el uso rutinario de fluidos en la pre-eclampsia/eclampsia y es una conducta que debe eliminarse en nuestros países ya que no genera ningún beneficio y puede ser perjudicial, incluso asociándose con muertes maternas por complicaciones pulmonares como edema agudo pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria del adulto. La mejor alternativa para la corrección de esta patología y por ende la hipovolemia es la interrupción del embarazo. Posiblemente son necesarios estudios clínicos aleatorios con suficiente poder para evaluar algunas variables, mientras estos estudios no demuestren lo contrario no hay justificación para usar fluidos de rutina en mujeres con pre-eclampsia o eclampsia durante el embarazo o post parto.

REFERENCIAS

1. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. WHO 2011.
2. Vigil-De Gracia P. Maternal Deaths due to Eclampsia and HELLP syndrome. *Int J Obstet Gynecol* 2009;104:90-4.
3. Duley L, Williams J, Henderson-Smith DJ. Plasma volume expansion for treatment of pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 4. Art. No.: CD001805. DOI: 10.1002/14651858.CD001805
4. Redman CWG. Maternal plasma volume and disorders of pregnancy. *BMJ* 1984;288:955-6.
5. Huertas E. Manejo clínico de la Preeclampsia. *Rev Per Ginecol Obstet* 2006;5(2):257-8.
6. NA. Guía de manejo del síndrome hipertensivo del embarazo. Secretaría de salud de Colombia. Asociación Bogotá de Obstetricia y Ginecología. 2004.
7. Atención integral de la pre-eclampsia en el segundo y tercer niveles de atención: Secretaría de Salud. Guía de práctica clínica. Salud. Gobierno, México. 2008
8. Belfort, M, Uys P, Dommissie, J, Davey, DA. Haemodynamic changes in gestational proteinuric hypertension: the effects of rapid volume expansion and vasodilator therapy. *Br J Obstet. Gynaecol.* 1989;96: 634-641.
9. Lowe, S, Hetmanski DJ., MacDonald, I., Broughton Pipkin F, Rubin PC. Intravenous volume expansion therapy in pregnancy-induced hypertension: the role of vasoactive hormones. *Hypertens Pregnancy* 1993;12: 139-151.
10. Visser, W, Van Pampus, MG, Treffers PE, Wallenburg HC. Perinatal results of hemodynamic and conservative temporizing treatment in severe pre-eclampsia. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biology* 1994;53: 175-181.
11. Groenendijk R, Trimbos JB, Wallenburg HC. Hemodynamic measurements in preeclampsia: preliminary observations. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:232-236.
12. Cotton DB, Gonik B, Dorman KF, Harrist R. Cardio-

vascular alterations in severe pregnancy induced hypertension: relationship of central venous pressure to pulmonary capillary wedge pressure. *Am Obstet Gynecol* 1985;151:762-764.

13. Gallery ED, Delprado W, Gyory AZ. Antihypertensive effect of plasma volume expansion in pregnancy-associated hypertension. *Aust New Zeal J Med* 1981; 11:20-24.

14. Gallery ED, Mitchell MD, Redman CW. Response of blood pressure, plasma volume and prostaglandins to volume expanders in pregnant women with chronic hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension - Hypertension Pregnancy* 1984;B3: 1-12.

15. Brewer TH. Administration of human serum albumin in severe acute toxemia of pregnancy. *J Obstet Gynaecol British Commonwealth* 1963;70:1001-1004.

16. Gallery ED, Hunyor SN, Gyory AZ. Plasma volume contraction: a significant factor in both pregnancy-associated hypertension (pre-eclampsia) and chronic hypertension in pregnancy. *Q. J. Med.* 1979;48: 593-602.

17. Hytten FE, Paintin DB. Increase in plasma volume during normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol British Empire* 1963; 70: 402-407.

18. Hubner F, Sander C. Doppler ultrasound findings in hemodilution with hydroxyethyl starch in intrauterine fetal retardation. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 1995;55: 87-92.

19. Karsdorp VH, Van Vugt, JM, Dekker GA, Van Geijn HP. Reappearance of end-diastolic velocities in the umbilical artery following maternal volume expansion: a preliminary study. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 679-683.

20. Heilmann L. Clinical results after hemodilution with hydroxyethyl starch in pregnancy. *Zeitschrift Geburtshilfe Perinatologie* 1989;193:219-225.

21. Siekmann U, Heilmann L, Klosa W, Quaas L, Schilling H. Simultaneous investigations of maternal cardiac output and fetal blood flow during hypervolemic hemodilution in preeclampsia—preliminary observations. *J. Perinat Med* 1986; 14:59-69.

22. Jouppila P, Jouppila R, Koivula A. Albumin infusion does not alter the intervillous blood flow in severe pre-eclampsia. *Acta Obstetric Gynecol Scand* 1983;62:345-348.

23. Rees AE, Davey DA, Boniaszczuk J, Smith J. The effect of plasma volume expansion on uteroplacental blood flow in hypertensive pregnancies. *South Afric Med J* 1990; 77: 229-231.

24. Belfort M, Akovic K, Anthony J, Saade G, Kirshon B, Moise K Jr. The effect of acute volume expansion and vasodilatation with verapamil on uterine and umbilical artery Doppler indices in severe preeclampsia. *J Clinical Ultrasound* 1994;22:317-325.

25. Grunewald C, Nisell H, Carlström K, Kubickas M, Randmaa I, Nylund L. Acute volume expansion in normal pregnancy and preeclampsia. Effects on plasma atrial natriuretic peptide (ANP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) concentrations and fetomaternal circulation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1994;73: 294-299.

26. Sehgal NN, Hitt JR. Plasma volume expansion in the treatment of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:165-168.

27. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, Fetter WP, van Sonderen L, De Vries JI, Wolf H; PETRA investigators. A randomised controlled trial comparing two temporising manage-

ment strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *BJOG* 2005;112:1358-68.

28. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359-1375.

29. Van Beek E, Peeters LL. The pathogenesis of preeclampsia. *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde* 1997;141:1379-1384.

30. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.

31. Redman CW, Sargent IL. The pathogenesis of preeclampsia. *Gynecol, Obstet Fertility* 2001;29:518-522.

32. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, van Geijn HP. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042-1048.

33. Hayman R, Brockelsby J, Kenny L, Baker P. Preeclampsia: the endothelium, circulating factor(s) and vascular endothelial growth factor. *J. Soc Gynecol Investig* 1999;6:3-10.

34. Voss A, Malberg H, Schumann A, Wessel N, Walther T, Stepan H, Faber R. Baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in normal pregnancy. *Am J Hypert* 2000;13:1218-1225.

35. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94:978-984.

36. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1990;76:1061-1069.

37. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, Johnson A, Osorio F, Goldberg C, Moore LG, Dahms T, Schrier RW. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kid Internat* 1998;54: 2056-2063.

38. Duvekot JJ, Peeters LL. Renal hemodynamics and volume homeostasis in pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 1994;49:830-839.

39. Guías FLASOG. Módulo de capacitación en preeclampsia/eclampsia, Noviembre, 2012.

40. Lewis G. The confidential Enquiry into maternal and child health (CEMACH). Saving Mother's Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2003-2005. The seventh report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. CEMACH, London (2007).