



## *Valoración de los procedimientos actuales en el tratamiento de la toxemia gravídica*

*Ponencia de la Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia al Segundo Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia*

*Por los Dres. GUILLERMO ALFARO DE LA VEGA,\* LUIS CASTELAZO AYALA,\*\* RAÚL FERNÁNDEZ DOBLADO\*\*\**

La toxemia gravídica constituye, según muestran la totalidad de los estudios estadísticos, una de las causas más frecuentes de muerte materna y fetal; en numerosos centros hospitalarios es la entidad que determina la mayor incidencia en la mortalidad de la madre y el feto durante el estado grávido-puerperal. Entraña, a no dudarlo, la complicación que más incógnitas ofrece en toda la Obstetricia; su etiología se ignora totalmente y los conocimientos que se tienen sobre su patogenia y fisiopatología son fuertemente discutidos y están muy lejos de deparar al clínico bases sólidas en qué asentar una terapéutica segura. La Obstetricia ha tenido en las últimas tres o cuatro décadas progresos sorprendentes, pero desgraciadamente los adelantos no han alcanzado a esta enfermedad en el grado que a los demás problemas obstétricos y la mujer toxémica sigue cargando el fardo de nuestra incapacidad e ignorancia.

El tratamiento ha sido siempre y casi en su totalidad empírico y sintomático como corresponde a una enfermedad cuya causa se ignora y en la que los conocimientos sobre los mecanismos de producción de sus manifestaciones

están sustentados en una base frágil, constituida por débiles argumentos científicos y preñada de incógnitas y dudas. En la actualidad, y merced a las copiosas investigaciones que constantemente se realizan sobre todos los aspectos-problema de la toxemia del embarazo, es posible trazar lineamientos terapéuticos que si bien algunos continúan siendo empíricos, otros ofrecen sólidos fundamentos y resultados prácticos mejores.

El propósito de esta comunicación es señalar sintéticamente los procedimientos terapéuticos útiles y su grado real de utilidad. Para lograrlo se procura: 1) deslindar los objetivos que debe perseguir el tratamiento, señalando los fundamentos fisiopatológicos de los mismos; 2) analizar, después los recursos medicamentosos o de otras órdenes, procurando precisar lo que de cada uno puede esperarse y 3) por último, con criterio basado en los dos puntos anteriores, marcar las medidas concretas a tomar frente a los diferentes grados de la toxemia.

Ninguna de las numerosas clasificaciones de la toxemia del embarazo que se han elaborado es completamente satisfactoria. Probablemente la más importante, por su simplicidad y difusión, es la que considera dos grupos de toxemias: 1) las llamadas toxemias agudas del embarazo que son la preeclampsia y la eclampsia y 2) las enfermedades vasculares crónicas hipertensivas con o sin toxemia aguda sobre-agregada. De todas ellas la más frecuente es la preeclampsia (78.1%) y en orden decreciente le siguen la enfermedad vascular hipertensiva sin toxemia aguda agregada (16.7%), con toxemia aguda agregada (4%) y la eclampsia (12%). De las enfermas con enfermedad crónica vascular hipertensiva aproximadamente el 25% desarrollan toxemia aguda al final del embarazo.<sup>44</sup>

\* Jefe del Servicio de Maternidad del Hospital General de México. Profesor de Clínica Obstétrica de la Escuela Nacional de Medicina, UNAM.

\*\* Profesor de Obstetricia Teórica de la Escuela Nacional de Medicina, UNAM. Médico Jefe de Servicio de la Maternidad Uno del IMSS.

\*\*\* Profesor de Obstetricia de la Escuela Médico-Militar. Jefe del Servicio de Obstetricia Sur del Hospital Militar de México.

Reproducido de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO 1955;X(5):376-414.

Todas las exposiciones que siguen van a referirse fundamentalmente a la preeclampsia por considerar que desde el punto de vista del tratamiento las pacientes con enfermedad vascular hipertensiva requieren simplemente una vigilancia mayor durante el embarazo para descubrir precozmente la toxemia aguda si se presenta y la aplicación de los recursos hipotensores que se mencionan más adelante; cuando en ellas se presenta la toxemia aguda, el tratamiento es el mismo que se aplicaría si no hubiese existido la enfermedad vascular previa.<sup>76</sup> El diferenciar si en cada caso concreto la toxemia aguda se presenta en un terreno vascular anteriormente sano o con hipertensión arterial previa, tiene finalidades valiosas sólo desde el punto de vista pronóstico, pero no influye de manera importante en el tratamiento inmediato de la toxemia aguda.

## I. OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

### Fisiopatología

De la misma manera que frente a cualquier problema obstétrico, el programa terapéutico en el caso de la toxemia gravídica debe tender a conseguir la salvación de la vida y de la salud de la madre y el producto de la concepción. En vista, sin embargo, de la complejidad de factores que intervienen en el problema y de la multitud de ideas que privan en la etiología y patogenia de esta complicación, se ha considerado de utilidad disociar los objetivos terapéuticos, tanto para dar mayor claridad a la exposición cuanto para fijar la atención del médico tratante, señalando una disciplina de procedimientos que consideramos básica por tratarse de una enfermedad para la que se han propuesto una enorme cantidad de recursos terapéuticos.

Teniendo en cuenta que la preeclampsia y la eclampsia son solamente grados de la misma entidad nosológica, que dentro de cada una de ellas se admiten diversos niveles de severidad y que es prácticamente imposible prevenir la aparición de la toxemia en cada caso particular, lo importante es: 1) establecer un diagnóstico oportuno de las primeras manifestaciones clínicas y 2) evitar que el proceso avance, procurando hacerlo retroceder a niveles no peligrosos hasta que ocurra la desvinculación feto-materna y se observe el retroceso natural de la enfermedad con la recuperación total de la madre.

Como quiera que la etiología del padecimiento permanece ignorada, el tratamiento sólo puede concretarse a actuar sobre los síntomas y a combatir las alteraciones

fisiopatológicas que los determinan. De acuerdo con esto los objetivos terapéuticos son los siguientes:

1. Lograr una sedación central adecuada para evitar las crisis convulsivas o suprimirlas si se han presentado.
2. Hacer bajar la tensión arterial, producir vasodilatación y mejorar las condiciones circulatorias.
3. Aumentar la diuresis si es que está disminuida y evitar la retención de sodio y agua.
4. Corregir la hemoconcentración y normalizar el equilibrio electrolíticos.
5. Evitar secuelas permanentes en la madre e intentar razonablemente conseguir la sobrevida del feto.

Es sabido que las imperfecciones de los tratamientos actuales son múltiples y de ello hablan claramente las cifras de mortalidad materno-fetal que se observan aún en nuestros días. La consecución de los objetivos terapéuticos señalados no es pues posible siempre, pero el tenerlos presentes al formular el programa terapéutico en cada caso particular, evitará situaciones de confusión y anarquía que está favorecidas por la emergencia, la gravedad de los problemas y la multiplicidad de criterios y de elementos terapéuticos.

Particular importancia merece el señalar el peligro que tiene, sobre todo para los casos de toxemia grave, el exceso de tratamiento. La sobre-sedación y las manipulaciones exageradas de la paciente son factores altamente agresivos que con frecuencia dificultan la captación adecuada del estado de la enferma y en ocasiones desencadenan eventos de mayor gravedad.

Está admitido en la actualidad que el espasmo vascular, fundamentalmente a nivel de las arteriolas, constituye el *substratum* en la fisiopatología de la toxemia gravídica. Aun cuando su origen es fuertemente discutido, su existencia es universalmente aceptada y a partir de su producción es posible explicarse las lesiones anatomopatológicas y las manifestaciones clínicas transitorias o permanentes que corresponden a los diferentes órganos y sistemas de la toxémica. Esta afirmación, sugerida por VOLHARD desde 1918, ha sido posteriormente comprobada por numerosas investigaciones entre las que destacan las de ADDIS,<sup>1</sup> MUSSEY y col.,<sup>111</sup> GOLDEN y col.,<sup>55</sup> HARKINS,<sup>66</sup> HALLUM,<sup>61</sup> MENGERT y HERMES,<sup>104</sup> WHITACRE y col.,<sup>141</sup> PAGE y CORCORAN<sup>115</sup> y MENGERT y col.<sup>105</sup> DIECKMANN<sup>36</sup> sin embargo,

aun cuando no niega la existencia del vasoespasmio, ni su participación en la producción de las manifestaciones toxémicas, afirma que debe haber otros factores previos a su aparición que influyen en ello. La terapéutica más racional, en vista de estas consideraciones, sería aquella cuya finalidad persiguiera la supresión del espasmo vascular, ya que entonces desaparecerían los síntomas vasculares renales, cerebrales, visuales, etc.; desgraciadamente y por efecto de la complejidad de mecanismos que intervienen en su producción, muchos de los cuales permanecen ignorados, no ha sido posible aún encontrar el procedimiento ideal que lo domine y de ahí que deba fragmentarse la terapéutica para lograr objetivos parciales.

### 1. Sedación

Está ampliamente demostrado que la crisis convulsiva de la eclampsia es la culminación de un estado previo y progresivo de disritmia cerebral, fácilmente apreciable por procedimientos del electroencefalografía. Las experiencias de ROSEBAUM y MALTBY<sup>123</sup> y de MACINTOSH (cit. SOPHIAN), comprueban que solo desarrollan crisis convulsivas las preeclámplicas con disritmia cerebral y sugieren que las alteraciones electroencefalográficas pueden tener un valor pronóstico sobre la posibilidad de que se produzcan convulsiones. Los recientes trabajos de HAMBURGER,<sup>62</sup> BRIDGE,<sup>12</sup> HOFF,<sup>71</sup> y otros han demostrado experimentalmente que algunas de las condiciones fisiopatológicas de la toxemia son determinantes de la disritmia cerebral, en tal sentido actúan la sobrehidratación de las células cerebrales, la concentración del plasma circulante y el aumento de líquido extracelular. Existe además una relación proporcional entre la magnitud de estas alteraciones y la intensidad de la disritmia, de tal manera que en numerosas ocasiones dichas alteraciones constituyen el único factor causal de las convulsiones. Existe sin embargo multitud de factores extrínsecos que pueden desencadenar las crisis convulsivas al actuar en un terreno predispuesto por la disritmia cerebral, tales como los estímulos externos por vía sensorial, las perturbaciones emocionales, etc.

Favorece igualmente la aparición de convulsiones cualquier factor que incremente la tensión intracraneana aun cuando ésta tiene mucho menor valor como elemento casual que las alteraciones antes señaladas. La secreción del lóbulo posterior de la hipófisis, endógena o exógena, aumenta la disritmia, así como el Ergotrate;<sup>65</sup> ambos elementos actúan durante el parto o el post-aborto inmediato

y junto con la distensión de la vejiga y el recto, el trauma obstétrico y el shock, que son también factores desencadenantes, incrementan la frecuencia de las convulsiones durante el parto.

A la luz de todos estos hechos aparece bien clara la necesidad de un tratamiento depresor de la corteza cerebral, lo cual se hace más evidente si se tiene en cuenta que la mortalidad materna por eclampsia fluctúa en general entre el 5 y el 15% y por preeclampsia entre el 0 y el 1.5%, y que además, ya dentro de la eclampsia, el pronóstico es tanto más sombrío cuanto mayor número de crisis convulsivas ocurran.

El tratamiento sedante (reposo, supresión de estímulos sensoriales, medicamentos corticodpresores, etc.) actuará sólo como un complemento de las medidas terapéuticas que tiendan a combatir la isquemia cerebral, a deshidratar las células nerviosas, a normalizar el grado de dilución sanguínea y a restablecer a lo normal el balance del agua y del sodio. Por otra parte, el tratamiento sedante contribuye por sí mismo a descender la tensión arterial, producir vasodilatación y aumentar la diuresis.

### 2. Hacer bajar la tensión arterial, producir vasodilatación y mejorar las condiciones circulatorias

De los diferentes mecanismos que pueden determinar una elevación de la tensión arterial, evidentemente el único presente en la toxemia gravídica es el aumento de las resistencias periféricas por disminución espástica del calibre arteriolar. Independientemente de las numerosas teorías que tratan de explicar la aparición del vasoespasmio, es indudable, de acuerdo con las experiencias de ASSALI y col.,<sup>4</sup> GARBER y col.,<sup>135</sup> y LANDIS y HARTENSTINE,<sup>91</sup> que la elevación tensional depende en parte del sistema nervioso autónomo a través de sus centros vasomotores y en parte de la presencia en la circulación de diversas sustancias con acción vasopresora humoral. El factoral humoral es causa más importante que el neurogénico, en la hipertensión por toxemia.<sup>10</sup> Estas sustancias, cuya presencia ha sido demostrada en los casos de toxemia,<sup>31,68,112,134</sup> son de origen renal (renina, VEM y otras) y su producción está condicionada al grado de isquemia del riñón. El efecto vasopresor del VEM sólo es posible en presencia de una ingestión normal de sodio.<sup>134</sup> OGDEN, HILDEBRAND y PAGE<sup>114</sup> han demostrado la existencia de factores vasopresores producidos por la isquemia del útero y de la placenta y sus experiencias han sido confirmadas por otros.<sup>8,50,51,135</sup>

GROLLMAN y col.<sup>60</sup> asimismo han encontrado otras substancias vasoespásticas de mecanismo diferente a las señaladas y de origen extra-renal. Todos estos hallazgos hacen sugestiva la idea de que numerosos tejidos en el organismo son capaces de producir, bajo el efecto de la isquemia, substancias vasoconstrictoras, lo cual explicaría los resultados insuficientes al intentar bajar la tensión arterial por procedimientos que suprimen exclusivamente la isquemia renal.

La participación del ion sodio en la producción de la hipertensión, sobre todo en la preeclampsia-eclampsia, es generalmente admitida y queda evidenciada por los recientes trabajos de KEMPNER,<sup>80</sup> ASSALI y col.,<sup>4</sup> y WERKÖ y BRODY.<sup>140</sup> El bloqueo de la conducción autónoma que regula el tono vascular produce un ligero descenso tensional en la preeclámpsica, el cual se ve notoriamente acentuado si la paciente está previamente sometida a una restricción severa de sodio.

El lóbulo posterior de la hipófisis, a través de sus factores anti-diuréticos y vasopresor actúa también para incrementar la hipertensión; las enfermas toxémicas son particularmente susceptibles al efecto hipertensor de los extractos pituitarios,<sup>37</sup> lo cual ha sido utilizado para el diagnóstico diferencial entre preeclampsia y otras enfermedades hipertensivas durante el embarazo.

La tensión arterial puede verse elevada también por el aumento de la viscosidad sanguínea, pero este factor sólo está presente en los grados severos de toxemia que es cuando existe hemoconcentración.

Por último, el trabajo de parto es capaz por sí mismo de elevar las cifras tensionales de 5 a 15 mm la sistólica y de 0 a 10 mm la diastólica.

Mucho se ha discutido acerca de si debe o no buscarse el descenso de la tensión arterial en los casos de toxemia gravídica. Varias autoridades objetan que al tratar la hipertensión se trata sólo un signo, un efecto del proceso y no la causa. Afirman que si bien es cierto que lo deseable es que las cifras tensionales vuelvan a lo normal durante el tratamiento, como esto no es hasta ahora posible, no debe darse una excesiva importancia ni orientar todos los esfuerzos a bajar *per se* la tensión arterial, sino más bien a combatir la causa de la misma. Representando un pensamiento pesimista, William HOLDRING, cardiólogo neoyorquino de larga experiencia, no acepta que al reducir la hipertensión se prevenga o aplase el desarrollo de procesos degenerativos vasculares, aunque afirma que nadie puede probar

que su opinión es totalmente correcta o incorrecta; indica además que no se ha encontrado droga alguna capaz de hacer volver las cifras de hipertensión a valores normales sin producir trastornos tóxicos o perturbaciones antifisiológicas. En su opinión la sedación y adelgazamiento no son efectivos, la restricción de sal y el empleo de laxantes reduciría el volumen de sangre circulante y el gasto cardíaco, pero ninguno de los dos factores tiene que ver con el mecanismo de elevación de la cifra diastólica y el reposo en cama tendría solamente la utilidad de prevenir algunas veces los episodios de encefalopatía hipertensiva y eclampsia. En su opinión el valor de la tensión arterial no tiene relación con los accidentes vasculares cerebrales, y finalmente declara que las drogas antihipertensoras son inespecíficas y de efectos inconstantes, imprevisibles y no significativos.

Nosotros pensamos, junto con la gran mayoría de los autores, que una parte del tratamiento de la toxemia debe estar muy especialmente enfocada a disminuir la hipertensión arterial. Este criterio está sustentado en las siguientes consideraciones:

1. La hipertensión arterial favorece y aun para muchos determina la hemorragia cerebral que es una de las más frecuentes causas de muerte en la toxemia;<sup>41</sup> este accidente se observa sobre todo a propósito de elevaciones tensionales súbitas como las que ocurren durante las crisis convulsivas y las contracciones uterinas.
2. Favorece el *abruptio placentae* que es otra de las expresiones de la alteración vascular periférica hipertensiva.
3. Aumenta el trabajo del corazón cuya capacidad funcional está frecuentemente comprometida en la toxemia; la insuficiencia cardíaca congestiva es una causa corriente de muerte durante la eclampsia.<sup>41</sup>
4. Si la hipertensión se mantiene durante varias semanas, aun a niveles no muy altos, la isquemia de las paredes arteriolares y capilares produce alteraciones permanentes en estas estructuras y las imposibilita para recuperar su tono y elasticidad al desaparecer las causas del proceso. Las alteraciones vasculares residuales se manifiestan sobre todo por grados diversos de hipertensión irreversible y por trastornos renales.
5. Aun cuando es cierto que los recursos terapéuticos hipotensores muy pocas veces son capaces de hacer retroceder las cifras tensionales a lo normal, con frecuencia es posible mantenerlas dentro de límites no peligrosos.

6. Algunos de los tratamientos antihipertensores tienden a combatir el espasmo vascular que constituye la perturbación fisiopatológica más trascendente.

Además de las modificaciones en la tensión arterial, el aparato circulatorio sufre durante la toxemia otras alteraciones más complejas cuyo origen es mal conocido y cuya evolución es poco previsible. El gasto cardíaco permanece como en la embarazada normal en las toxemias leves (aumento del 25 por ciento), pero en la preeclampsia severa y en la eclampsia se encuentra notoriamente aumentado;<sup>63,64</sup> el mecanismo de este aumento es desconocido. La ignorancia actual acerca de la significación de este aumento del gasto cardíaco en mujeres con toxemia severa no permite precisar: *a)* si es un mecanismo de protección; *b)* si es importante corregir la perturbación; *c)* cómo influiría esta corrección en el curso de la enfermedad y *d)* cómo sería posible corregirla.

Otras alteraciones vasculares serán mencionadas en los párrafos siguientes.

### **3. Aumentar la diuresis si es que está disminuida y evitar la retención de sodio y agua**

Existe en la actualidad suficiente evidencia de que el embarazo produce normalmente en el organismo de la mujer alteraciones que se traducen en una mayor dificultad para excretar el exceso de sodio y en un aumento de su capacidad para retener agua. Numerosas experiencias<sup>17,21,37,52,78,93,102</sup> demuestran un aumento considerable del espacio extra-celular y del espacio de sodio, probablemente debidos a un incremento de la reabsorción tubular por el efecto hormonal de las secreciones posthipofisarias y de los esteroides placentarios y adrenales.

En el curso de la toxemia gravídica estos fenómenos se perciben notablemente aumentados y en su explicación destacan diversos hechos: 1) Los trabajos de DE ÁLVAREZ,<sup>27</sup> KENNEDY y col.<sup>81</sup> y otros, comprueban que el débito plasmático glomerular se encuentra disminuido en la toxemia, lo cual es generalmente atribuido al espasmo de las arteriolas aferentes. 2) CHESLEY<sup>26</sup> ha demostrado que, a la inversa de lo que ocurre en el embarazo normal, el filtrado glomerular disminuye en grados importantes, probablemente debido al engrosamiento difuso y demás alteraciones que sufre la membrana glomerular y que han sido comprobadas por numerosos estudios anatomopatológicos. No es probable que en la disminución del filtrado intervenga la presión oncótica del plasma porque

las proteínas se encuentran más bien disminuidas, pero tal vez la isquemia glomerular sí influya en el fenómeno aun cuando no se ha demostrado una relación proporcional entre la disminución del volumen sanguíneo glomerular y la disminución del filtrado; ésta es en general mayor que aquélla. 3) La reabsorción tubular de sodio y agua, que se encuentra aumentada en el embarazo normal, sufre un notable incremento durante la toxemia; esta reabsorción está sujeta a la concentración de diversas sustancias hormonales que muestran mayor o menor potencialidad de reincorporar sodio y agua a la circulación. La reabsorción de agua parece estar bajo el control del factor antidiurético posthipofisario, en tanto que la del sodio dependería de hormonas esteroides (estrógenos, progesterona, adrenocorticoideas), pero el grado en el cual todas estas hormonas, producidas por sus glándulas de origen o por la placenta, determinan por este mecanismo la producción del edema, permanece ignorado. Aun cuando no está plenamente demostrado, algunas investigaciones (HAM y LANDIS, CHESLEY y MC FAULQ<sup>135</sup>) hacen muy sugestiva la idea de que en la toxemia se encuentre aumentado el factor antidiurético hipofisario y que su excesiva producción esté a cargo de la placenta. Por otra parte, la disminución de las proteínas plasmáticas, comúnmente observada en la toxemia, abate la presión oncótica del plasma y de esta manera favorece la reabsorción de sodio. En el mismo sentido actúan otras sustancias retentoras de sodio de naturaleza no bien definida cuya presencia en la toxemia ha sido demostrada por CHART y colaboradores.<sup>25</sup>

La conjunción de los hechos señalados explica el mecanismo por el cual se produce la retención de sodio y agua, y la justificación de la terapéutica que intenta evitarla está contenida en las siguientes consideraciones:

1. Menos del 4 por ciento de las gestantes cuyo aumento de líquido extracelular durante el embarazo permanece dentro de lo normal desarrollan toxemia, cifra que se eleva al 20 por ciento en aquellas que retienen agua en cantidades superiores a lo normal.<sup>116</sup>

2. Los efectos de la retención de sodio se consideran altamente nocivos: determina un aumento de líquido intra y extracelular con alteraciones funcionales celulares en órganos vitales, favorece la disritmia cerebral y las crisis convulsivas, aumenta la isquemia renal con lo cual se genera una mayor cantidad de VEM y se eleva la tensión arterial, produce un incremento en la secreción pituitaria

y/o placentaria del factor antidiurético o bien una depleción de su metabolismo en el hígado y contribuye a las alteraciones vasculares que determinan la albuminuria. Como consecuencia de la reducción del volumen plasmático total y de los mecanismos renales que determinan la retención de sodio y agua, aparece oliguria que puede llegar a la anuria en los grados severos de toxemia. En ello intervienen también los estímulos neurosensoriales o emocionales, probablemente por determinar un incremento en la producción del factor antidiurético hipofisiario. El trabajo de parto produce asimismo una reducción del rendimiento urinario. Con cierta frecuencia es posible observar que la producción de orina disminuye en las toxémicas después del parto cuando las demás manifestaciones van cediendo, lo cual parece depender de que el descenso de la tensión arterial en tales casos es más rápido que la negativización del balance de sodio, y consecuentemente produce la disminución de la orina. Este mismo mecanismo explica la reducción urinaria frente a cualquier causa de hipotensión arterial. La peligrosidad de la anuria es considerable y evidentemente ensombrece el pronóstico de la toxemia, tanto más cuanto mayor tiempo se prolongue. Es por esto que cuando el tratamiento no la haga desaparecer en un tiempo razonable de 24 a 48 horas debe pensarse en interrumpir el embarazo; si esto no es posible o la anuria persiste después de vaciado el útero por más de dos o tres días, el pronóstico es extraordinariamente grave.

3. La administración de sodio a las pacientes toxémicas va seguida de efectos desastrosos, DIECKMANN y col.<sup>35</sup> administraron 25 gramos diarios de cloruro de sodio por vía venosa a 56 toxémicas, encontrando una invariable agravación de todas las manifestaciones patológicas.

4. La reducción notable de sodio en los casos de toxemia, si se acompaña de una ingestión adecuada de líquidos, incrementa la diuresis, disminuye el edema y hace bajar la tensión arterial, produciendo con ello una mejoría ostensible en la evolución del proceso patológico. El efecto es particularmente beneficioso sobre la reducción del edema.

#### **4. Corregir la hemoconcentración y normalizar el equilibrio electrolítico**

Tomando como base las determinaciones del hematocrito, hemoglobina y proteínas sanguíneas, DIECKMANN<sup>37</sup> ha demostrado que en la preeclampsia severa y en la eclampsia existe una disminución de la masa sanguínea

circulante y que tal reducción se efectúa a expensas de una pérdida acuosa; de ello deriva una concentración de los elementos sólidos de la sangre. Los trabajos de BERLIN y col.<sup>9</sup> empleando fósforo radioactivo (F 32) demuestran una reducción promedio de 26 por ciento en el volumen sanguíneo total, de 16 por ciento en el volumen globular y de 31 por ciento en el volumen plasmático en la toxemia gravídica; como quiera que la reducción de glóbulos rojos (anemia) es inferior a la plasmática, la elevación del hematocrito debe ser interpretada como un signo de hemoconcentración y tenerse presente la anemia a fin de valorar con justicia la capacidad total de la sangre para transportar oxígeno, WHITE<sup>143</sup> confirma las experiencias de BERLIN y col. LUISI<sup>96</sup> comprueba hallazgos similares y atribuye el fenómeno a perturbaciones hormonales y trastornos en el balance hídrico. DIECKMANN encuentra en la hipertensión esencial y en la preeclampsia leve los mismos valores que en el embarazo normal, pero en la toxemia grave se encuentran reducidos tanto el volumen sanguíneo como el plasmático.<sup>37</sup> La instalación y desarrollo de la deshidratación sanguínea ocurre habitualmente con rapidez y en cada caso concreto es difícil predecir la magnitud y la velocidad del proceso.

Existe una relación bastante precisa entre el nivel de hemoconcentración y la gravedad de la toxemia expresada por sus demás manifestaciones. La mejoría producida por el tratamiento médico durante el embarazo, por la muerte del feto en el útero o por la terminación de la gravidez, va sistemáticamente acompañada de hemodilución, SCHWARTY y DIECKMANN<sup>129</sup> y SKAAJA<sup>133</sup> así lo han comprobado y de sus experiencias se deduce que el grado de hemoconcentración es un Índice muy fiel de la severidad de la toxemia. La hemodilución que no lleve al volumen sanguíneo más allá de lo normal, invariablemente va seguida de una proporcional atenuación de las manifestaciones toxémicas. TEEL,<sup>138</sup> CRAWFORD,<sup>23</sup> PASTORE<sup>118</sup> y otros han confirmado las aseveraciones de DIECKMANN.

Las consecuencias de la hemoconcentración que justifican los intentos terapéuticos para combatirla son las siguientes:

1. Según han demostrado RAY y col.<sup>120</sup> la oxigenación de la sangre concentrada es más deficiente que la de la sangre normal y nunca puede alcanzar niveles de saturación; en la hemoconcentración hay por tanto anoxemia.

2. Produce anoxia en todos los territorios irrigados por disminución del flujo sanguíneo, acrecentando de esa manera las desfavorables condiciones anatómo-funcionales del riñón, cerebro, corazón, hígado, placenta, etc. Se forma así un círculo vicioso de resultados desastrosos, ya que la anoxia de esos órganos acentúa los mecanismos de deshidratación sanguínea y aproxima el organismo al dintel de la muerte. Las manifestaciones clínicas dependientes de cada uno de esos órganos se verán acentuadas con la consiguiente agravación del cuadro.
3. Por elevación de la viscosidad sanguínea aumenta el trabajo del corazón cuya capacidad funcional está con frecuencia comprometida.
4. Eleva la tensión arterial también por aumento de la viscosidad sanguínea.
5. Produce acidosis e hiperpirexia.

El análisis de todos estos efectos explica el por qué la hemoconcentración es un evento justamente temido que debe combatirse. Su presencia es un signo inequívoco de gravedad suma que ensombrece al pronóstico. Cuando el tratamiento adecuado de la toxemia no ha sido capaz de producir hemodilución, el porvenir inmediato de la enferma es tan grave que la interrupción del embarazo constituye para muchos la única esperanza para la vida de la madre.

En vista de que en el tratamiento de la toxemia suelen utilizarse recursos que por sí mismos favorecen la hemoconcentración, conviene mencionados para eludir su empleo o realizarlo con cautela; tales son la anestesia general y la morfina. El frío, la hipertermia y el trauma tisular del parto (probablemente por liberación de histamina) también la producen.

Con fines ilustrativos y para ser tenidos en cuenta en el tratamiento de la toxemia, es conveniente recordar que en la preeclampsia y en la hipertensión arterial no complicada por toxemia aguda no es posible demostrar, con las pruebas diagnósticas de que disponemos, que exista una perturbación en el funcionamiento renal. Consecuentemente la investigación de nitrógeno no proteico, urea, ácido úrico y creatinina en la sangre, muestra cifras normales. En la toxemia más avanzada existe hiperuricemia e hipoproteïnemia discreta; aunque en ocasiones las cifras de proteínas aparecen aumentadas, el dato no significa que exista una hiperproteinemia real, pues ese aumento es derivado de

la hemoconcentración. Se admite que la hipoproteinemia y las ocasionales inversiones de la relación albúmina-globulina no constituyen la causa primera del edema, cuyo mecanismo ya hemos explicado. Sin embargo es posible que alguna participación tengan las proteínas en el mantenimiento de la retención hídrica. La hipoproteinemia no es atribuible a la eliminación urinaria de proteínas, pues la magnitud de ésta es demasiado pequeña para que trascendiera sobre la concentración sanguínea y diera las cifras de proteínas sanguíneas que habitualmente se recaban en estos casos. Es muy probable que así como los capilares renales experimentan lesiones por causa de la isquemia, que se traducen en una permeabilidad selectiva para ciertas proteínas, las mismas alteraciones sufran los capilares de todos los territorios isquemiados, originando con ello una salida de proteínas de la sangre hacia los tejidos de esos territorios. Esta hipótesis, junto con la que sostiene que el metabolismo de las proteínas en el hígado se encuentra perturbado, darían una mejor explicación a la hipoproteinemia de las toxemias. Como las alteraciones renales son de tal magnitud que se produce una insuficiencia renal, lo cual se asocia en ocasiones a la oliguria severa y a la anuria, las cifras de nitrógeno no proteico en la sangre se elevan.

Para fines de utilidad terapéutica es importante recordar también que el equilibrio electrolítico de la sangre en la embarazada normal muestra cierta tendencia hacia la acidosis y que en la toxemia gravídica, cuando menos en sus grados avanzados, la acidosis es franca. Esto es debido a una mayor liberación de ácidos en los diferentes tejidos, sobre todo en el muscular y la acidosis está fuertemente favorecida por la hemoconcentración y por la bradipnea, ya que el principal mecanismo de defensa que tiene el organismo para combatirla es la eliminación de anhídrido carbónico a través de la respiración. La acidosis es una condición temible que incrementa la gravedad de la toxemia y debe ser combatida mediante la restauración del balance de sodio y de agua.

#### **5. Evitar secuelas permanentes en la madre e intentar razonablemente conseguir la sobrevida del feto**

BROWNE McCCLURE<sup>15</sup> empleando el sodio radioactivo como detector en estudios sobre el flujo sanguíneo materno en la placenta encuentra: 1) El gasto circulatorio placentario en el embarazo normal de 38 a 40 semanas equivale a 600 cc por minuto y 2) en las mujeres toxémicas y con

hipertensión crónica dicho gasto es de 200 cc por minuto. La isquemia placentaria es probablemente efecto de la hipertensión y no causa de ella, ya que ocurre lo mismo en la toxemia aguda que en la hipertensión crónica prolongada. Es probable que la hipertensión a su vez se agrave con la isquemia placentaria, pero esto no puede asegurarse categóricamente. Las experiencias señaladas explican:

1. Que los productos de mujeres cuyo embarazo se ha complicado con hipertensión son habitualmente pequeños, aunque esto tenga numerosas excepciones.
2. Que al manejar conservadoramente a una enferma toxémica, el propósito del tocólogo de aplazar la terminación del embarazo con la esperanza de conseguir un mayor aumento de peso del producto y con ello una mayor probabilidad de sobrevivida, debe tener muchas limitaciones.
3. A la luz de los hallazgos reportados es probable: a) que el aumento de peso que pueda conseguir el producto con unos días o semanas más de espera debe ser poco significativo; b) que la isquemia placentaria prolongada es seguramente progresiva y en un momento dado, no previsible, se producen alteraciones que conducen a la separación prematura de la placenta y/o a la muerte del feto dentro del útero con o sin accidente placentario; c) que la persistente y prolongada tensión arterial, permitida con el fin de aplazar la terminación del embarazo, aumenta las probabilidades de dejar un daño vascular permanente con hipertensión y trastornos renales residuales.

Es importante sin embargo hacer notar que con mucha frecuencia durante el tratamiento de la toxemia gravídica, sobre todo de sus formas más graves, se menosprecie el estado del feto por concentrar toda la atención a las normas terapéuticas de la madre. Estas normas, pensamos, deben aplicarse haciendo un esfuerzo por consultar los intereses de la vida del feto. Sólo así consideramos adecuado y completo el tratamiento del binomio madre-hijo que en su totalidad se encuentra afectado por la toxemia.

## II. VALORACIÓN DE LOS AGENTES TERAPÉUTICOS

El estudio de ellos se realizará siguiendo los objetivos terapéuticos trazados.

### I. Sedación

#### 1. Reposo, aislamiento y supresión de estímulos sensoriales

Universalmente se aceptan tales medidas como recursos básicos en el tratamiento de la toxemia gravídica. Su gran valor destaca al recordar que el reposo es en cierto modo hipotensor y favorece la diuresis y que los estímulos físicos o emocionales pueden fácilmente desencadenar las crisis convulsivas cuando la corteza cerebral ha sufrido las profundas alteraciones que caracterizan a la preeclampsia severa y a la eclampsia.

#### 2. Morfina

Empleada desde las últimas décadas del siglo pasado (SCANZONI, 1859, VEIT, 1889)<sup>108</sup> para combatir las crisis convulsivas de la eclampsia, adquirió su mayor difusión desde que STROGANOFF la incluyó en su célebre esquema terapéutico en el año de 1897, y a partir de entonces su acción sedante cortical ha sido profusamente utilizada en el tratamiento de la toxemia gravídica. Se ha afirmado además que es ligeramente hipotensora y que combate la vasoconstricción renal.

Diversas investigaciones sin embargo, han señalado inconvenientes de su empleo que de manera indudable limitan su utilidad en el tratamiento de la eclampsia. BROWN y col.<sup>14</sup> encuentran un efecto antidiurético por acentuar la disminución del débito plasmático glomerular y el aumento de la reabsorción tubular. KRAUSHEAR y col.<sup>82</sup> confirman esta apreciación en la mujer embarazada, estimando en 50 por ciento la reducción del volumen urinario durante varias horas, MOROCCI<sup>108</sup> describe que la morfina aumenta la disritmia cerebral favoreciendo las crisis convulsivas y RAKIETEN y col.<sup>119</sup> afirman que administrada en grandes dosis a animales produce acidosis acentuada al disminuir la eliminación de CO<sub>2</sub> por la respiración pulmonar. En general se acepta que las dosis altas o frecuentemente repetidas tienen un efecto nocivo, no constante, al disminuir el rendimiento urinario, favorecer la acidosis, aumentar la excitabilidad medular, incrementar la presión intracraneana y producir hemoconcentración.

Salvo algunas excepciones sin embargo, la mayoría de los autores continúa aceptando a la morfina como un coadyuvante en el tratamiento de la eclampsia, admitiendo que los inconvenientes señalados corresponden a dosis más elevadas que las terapéuticas. Nosotros consideramos que es útil bajo las siguientes condiciones:

- a. Dosis por vía hipodérmica que fluctúan entre 0.015 y 0.030 gramos según la talla de la enferma y que pueden repetirse a intervalos no menores de una hora, sin rebasar la dosis de 0.120 gramos en 24 horas. Las dosis más pequeñas pueden ser administradas por vía venosa.
- b. No debe esperarse que las dosis señaladas yugulen por sí mismas las crisis convulsivas, pues esto ocurre en pocas ocasiones.
- c. Debe discontinuarse la administración del medicamento en presencia de bradipnea de menos de 12 respiraciones por minuto.
- d. El medicamento deberá ser suministrado con mayor cautela en pacientes con marcada reducción de la diuresis y grandes edemas.

### 3. Barbitúricos

Se ha utilizado su efecto hipnótico y depresor de la corteza cerebral para prevenir o suprimir las crisis convulsivas de la eclampsia, con buenos resultados. Su aplicación sin embargo, presenta limitaciones importantes. Son depresores respiratorios,<sup>131</sup> favorecen ligeramente la acidosis y determinan con frecuencia, sobre todo si son administrados por vía venosa, una caída transitoria de la tensión arterial que en ocasiones puede llegar a producir oliguria o anuria. Algunos de ellos producen hemodilución, pero no por aumento del líquido sanguíneo sino por substracción de sodio, disminuyendo la masa sanguínea circulante.<sup>11</sup>

Las dosis varían de acuerdo con el barbitúrico seleccionado y con el estado de la enferma. Los más usados son el fenobarbital sódico y el amytal sódico. Del primero se proporciona 0.3 gramos por vía subcutánea que pueden repetirse cada 8 a 12 horas; la vía venosa requiere una dilución al 10 por ciento y una introducción lenta (5 a 10 minutos). En pacientes preeclámpsicas o eclámpsicas recuperadas puede darse por vía oral en dosis de 0.05 a 0.10 gramos, 3 o 4 veces al día.

Las dosis óptimas de amytal sódico son de 0.25 a 0.50 gramos vía subcutánea cada 6 a 8 horas, o bien una dosis inicial endovenosa de 0.30 a 1 gramo en solución al 10 por ciento a razón de 1 centímetro cúbico por minuto.<sup>37</sup>

El pentobarbital sódico puede administrarse también por vía venosa (0.50 gramos en solución al 25%) muy lentamente o por vía rectal (0.60 a 0.80 gramos cada 12 a 24 horas).

La avertina ha sido usada por vía rectal en dosis de 4 a 8 gramos según el peso de la enferma, dosis que puede repetirse cuatro a doce horas después según la duración de su efecto. CAMPBELL y col.<sup>16</sup> y DEWAR y MORRIS<sup>29</sup> reportan excelentes resultados con su empleo. BROWN y col.<sup>14</sup> encuentran en la mujer embarazada un efecto diurético bien definido por aumento del débito plasmático glomerular y disminución de la reabsorción tubular. DIECKMANN<sup>37</sup> en cambio menciona que puede producir anuria total en 20 a 90 minutos con duración de 4 a 6 horas.

Los barbitúricos en general deben ser considerados en la actualidad como valiosos elementos coadyuvantes en el tratamiento de la toxemia gravídica, teniendo en cuenta las dosis y limitaciones mencionadas, así como las precauciones siguientes: a) si el nacimiento de un producto vivo está muy próximo o es inminente, no conviene su administración endovenosa, para evitar la fuerte depresión respiratoria en el recién nacido; la importancia de esta recomendación es mucho mayor tratándose de productos prematuros; b) la administración endovenosa de cualquier solución de barbitúricos debe acompañarse de una acuciosa vigilancia de la tensión arterial y respiraciones de la enferma, así como de la sistemática administración de oxígeno. Si la tensión arterial desciende en un grado o por un tiempo peligrosos debe inyectarse efedrina para contrarrestar el efecto hipotensor.

### 4. Hidrato de cloral

Ha sido muy empleado a partir del primer cartabón terapéutico de STROGANOFF, como sedante central. Puede darse por vía oral o por vía rectal en dosis inicial de 3 gramos y subsecuentes de 2 gramos que se repiten cada 3 a 12 horas según el efecto alcanzado. Aun cuando su aplicación no produce accidentes graves, es un fuerte depresor cardíaco e hipotensor y ha caído en desuso, viéndose substituido por los barbitúricos y el paraldeído.

### 5. Paraldeído

Ha sido poco usado en nuestro medio no obstante que la experimentación en otros países demuestra numerosas excelencias. EASTMAN<sup>44</sup> declara: *es una de las más inofensivas y eficaces drogas para combatir las convulsiones*, y DIECKMANN<sup>37</sup> dice: *es una de las más seguras drogas hipnóticas*. Se administra por vía rectal a dosis de 30 a 40 cc en cantidades iguales de aceite de olivo y se repiten

en dosis menores cada 6 a 8 horas según el estado de la enferma. Su toxicidad es muy baja y la dosis terapéutica muy amplia. Controla fácilmente las convulsiones y descende la tensión arterial en grados benéficos y no peligrosos. DOUGLAS y LINN<sup>43</sup> han obtenido con su empleo excelentes resultados.

### 6. Sulfato de magnesia

Introducido por LAZARD, IRWING y VRUWINK<sup>94</sup> en 1926 a la terapéutica de la eclampsia, continúa hasta el presente conservando un lugar preeminente en el tratamiento de la toxemia gravídica.

Se le utiliza por su efecto depresor del sistema nervioso central y vasodilatador periférico. Produce un descenso transitorio de la tensión arterial y alivia los síntomas de compresión cerebral. No modifica la tensión intracraneana y en dosis terapéuticas no altera el ritmo cardíaco ni la respiración pulmonar. Su efecto sobre la diuresis continúa siendo discutido, otras que no actúa sobre el rendimiento urinario<sup>37</sup> y otras más que es antidiurético.<sup>28</sup> El magnesio se elimina únicamente por el riñón y su acumulación en el organismo es extracelular y produce sucesivamente inhibición del reflejo patelar (con 10 a 12 mg por 100 cc de suero sanguíneo), bradipnea y apnea (con 12 a 15 mg por 100 cc) y par cardíaco (con 15 o más mg por 100 cc).<sup>44</sup>

La vía generalmente usada es la endovenosa, aun cuando DORSETT<sup>42</sup> y más recientemente EASTMAN<sup>44</sup> han preconizado con éxito la vía intramuscular. Aun cuando LAZARD empleaba 20 cc de una solución al 10% que repetía cada hora hasta haber controlado las convulsiones, numerosas técnicas de introducción venosa se han utilizado hasta ahora, variando la concentración de las soluciones y el ritmo de administración, pero limitando de 10 a 12 gramos la cantidad de sulfato de magnesio en 24 horas. EASTMAN<sup>44</sup> ha usado sin accidentes, cantidades hasta de 35 gramos en las primeras 24 horas, por vía intramuscular (20 cc de solución al 50% como primera dosis y 10 cc cada 4 horas), cantidad que disminuye en los días subsecuentes según la evolución del cuadro toxémico y según la diuresis. Deben tenerse presente las siguientes recomendaciones: a) explorar el reflejo patelar antes de cada inyección, b) contar el número de respiraciones, que debe ser mayor de 16 por minuto, c) suspender el medicamento si la diuresis es menor de 600 cc en 24 horas y d) en caso necesario debe aplicarse una ampolla de gluconato o cloruro de calcio como antídoto del sulfato de magnesio.

*Según nuestro criterio, el sulfato de magnesio constituye uno de los más valiosos elementos con que actualmente se cuenta para el tratamiento médico de la toxemia gravídica y muy raras veces una paciente ecláptica debe verse privada de su beneficioso efecto.*

### 7. Novocaína o procaína endovenosa

Teniendo presente que la alteración fisiopatológica predominante en la toxemia gravídica está constituida por el espasmo arteriolar, generalizando, RODRÍGUEZ LÓPEZ,<sup>122</sup> EZES<sup>45</sup> y entre nosotros ALFARO DE LA VEGA y col.<sup>2</sup> y CASTELAZO AYALA,<sup>19</sup> han empleado la procaína por vía endovenosa utilizando su efecto espasmolítico que tan excelentes resultados ofrece en otros estados patológicos (oclusión coronaria, asma bronquial, etc.).

Muy pocas de las propiedades de la droga derivan de su propia actividad, ya que a los pocos minutos de que es depositada en el torrente circulatorio el hígado la metaboliza transformándola en ácido para-amino-benzoico y dietil-amino-etanol<sup>49</sup> y a este alcohol son atribuibles la mayoría de los efectos: analgésico, espasmolítico, antihistamínico, etc., todos los cuales traducen su acción simpaticolítica y anticolinérgica. Sobre el sistema nervioso central su efecto es muy variable, dependiendo de la cantidad de la droga, de su velocidad de introducción y de la sensibilidad y reactividad individuales al medicamento. Eleva el umbral de sensibilidad al dolor e induce en grados variables la hipnosis y amnesia. Su efecto analgésico se convierte en anestésico en presencia de dosis elevadas.

Las dosis en que se ha usado en la eclampsia son de 10 cc de solución al 1% que se repiten cada 6 a 12 horas.<sup>2,122</sup> Otros autores,<sup>19</sup> administran 0.5 a 1 gramo cada 6 horas en las soluciones hipertónicas de glucosa que forman parte del tratamiento.

Teóricamente este medicamento vendría a constituir el tratamiento más racional y efectivo de la toxemia, ya que del angioespasmo se derivan directa o indirectamente muchas de las manifestaciones que la caracterizan; hipertensión, oliguria, edema, convulsiones, etc. En la práctica sin embargo, dista mucho de ofrecer las seguridades promisorias, por las siguientes razones:

- a. La reactividad cortical al medicamento es muy variable, habiéndose observado en ocasiones fenómenos convulsivos que principian por los músculos de la cara, aun con dosis sólo suficientes para producir analgesia estuporosa.<sup>7,95</sup>

- b. La hipotensión que era de esperarse de su acción vasodilatadora<sup>85</sup> sólo ha sido percibida bajo el efecto de dosis elevadas,<sup>59</sup> habiéndose observado además que potencializa el efecto hipertensor de la epinefrina.<sup>67</sup> En 52 casos de mujeres no toxémicas en que fue utilizada por BARRANCO y col.<sup>7</sup> para fines de analgesia obstétrica en soluciones al 1% que eran introducidas a velocidades variables entre 30 a 120 gotas por minuto, en ningún caso se observó hipotensión y los autores mencionan que: *en nuestros casos hemos observado aumento de la tensión arterial, un poco más notable en la mínima*. Es muy posible que la respuesta de las pacientes toxémicas sea diferente a la de las embarazadas normales.
- c. CARTER y EASTMAN<sup>18</sup> han demostrado su efecto depresor sobre miocardio y el sistema conductor.
- d. Los casos en que la procaína endovenosa ha sido empleada en pacientes toxémicas,<sup>2,19,45,122</sup> no ofrecen seguridades en vista de su corto número y de que en la mayoría de ellos la droga ha formado parte del tratamiento en unión con otros medicamentos y esto imposibilita la percepción de sus efectos. SERWER<sup>139</sup> sin embargo, ha reportado buenos resultados con su empleo y se muestra satisfecho del efecto sobre la oliguria y la anuria.

*En la toxemia gravídica debe considerarse el empleo de la procaína endovenosa en la actualidad en franco período de investigación.* Es posible que la tendencia convulsivante y los fenómenos de hipertensión, depresión cardíaca y trastornos de conducción observados en pacientes no toxémicas (atribuibles a la procaína circulante no hidrolizada) ofrezcan diferencias en casos de toxemia, pero los conocimientos actuales no permiten asegurarlo y sólo las investigaciones del futuro definirán el valor real del medicamento en el tratamiento de la preeclampsia-eclampsia. En nuestros días sólo debe ser usada con cautela.

## II. Hipotensores

A los efectos hipotensores de algunos de los recursos ya mencionados deben agregarse los de varios grupos medicamentosos que con ese fin se han empleado:

### 1. Apresolína

Su efecto en los animales y en el humano consiste en reducir lenta y gradualmente la presión arterial al mismo tiempo que produce taquicardia. El mecanismo por el cual

esta droga manifiesta tales efectos no está completamente conocido. Es uno de los pocos medicamentos antihipertensores, probablemente el único, que al reducir la presión arterial no compromete la circulación de órganos vitales; en las experiencias en animales se ha podido demostrar un aumento del gasto circulatorio cerebral, renal y femoral. Se ha sugerido, aunque no demostrado, que la Apresolína consigue su efecto hipotensor actuando directamente sobre las paredes vasculares o bien bloqueando en la circulación las sustancias vasopresoras como la Hipertensina y VEM. Se acepta que no es un gangliopléxico porque no inhibe la respuesta vasopresora de la prueba del agua fría ni el efecto de la epinefrina y neopinefrina; esta última propiedad permite recurrir a la epinefrina cuando se produce una hipotensión indeseable con Apresolína. Tiene efectos secundarios indeseables; frecuentemente produce cefalea y en menor grado náusea y vómito, así como perturbaciones en las articulaciones.<sup>5,121</sup>

Los reportes de la administración de Apresolína en los casos de toxemia gravídica permiten mantener cierta esperanza de que preste una contribución importante en el futuro, pero hasta ahora hay opiniones y resultados contradictorios en algunos aspectos. Los resultados pueden sintetizarse en los siguientes puntos:

- a. La administración intravenosa de la droga consigue invariablemente reducir en forma significativa el valor de las cifras sistólicas y particularmente diastólicas en los diferentes grupos de toxémicas.
- b. Hay desacuerdo en relación con la efectividad de la Apresolína por vía oral; algunos autores no han podido demostrar abatimientos tensionales significativos y uniformes<sup>132</sup> en tanto que otros sí logran descensos en la presión sistólica y diastólica,<sup>5,24,77,122</sup> las dosis empleadas por estos últimos son de 200 a 600 mg diarios.
- c. En términos generales puede afirmarse que la magnitud del efecto hipotensor es mayor y más significativa en las mujeres preeclámpicas que en las hipertensas esenciales con o sin toxemia aguda sobreagregada.
- d. En algunos reportes en que se habla entusiastamente en relación con el notorio efecto vasodepresor de la Apresolína, es evidente que otros recursos como reposo, sulfato de magnesio, barbitúricos<sup>77</sup> han sido simultáneamente empleados y en consecuencia no puede valorarse con estricta justicia el efecto aislado de la Apresolína.

- e. No hay pruebas concluyentes, pese al entusiasmo de algunos reportes, en el sentido de que el efecto vaso-depresor esté asociado y sea seguido invariablemente de mejoría notable en el curso de la enfermedad. Es evidente que en muchas ocasiones la respuesta individual es poco significativa o muy breve, que ocasionalmente signos y síntomas suelen agravarse, que no se impide la muerte intrauterina del feto en un grupo importante de pacientes y que no permite llevar a la enferma invariablemente al término del embarazo.

Es indudable que la droga no ha sido ensayada suficientemente en enfermas toxémicas y por lo tanto los resultados no pueden traducirse en consideraciones categóricas. Las dosis óptimas por vía oral deben buscarse individualmente principiando con cantidades pequeñas que se van aumentando periódicamente; en general fluctúan entre 100 y 600 mg diarios. Las dosis empleadas por vía endovenosa oscilan entre 15 a 40 mg (20 mg como dosis promedio) y el control posterior de la tensión arterial debe ser riguroso; el descenso tensional se observa a los 10 o 15 minutos y persiste hasta por 24 horas.

Hasta el momento actual podemos llegar a las siguientes conclusiones:

1. El empleo de la Apresolina está justificado y es evidente que tiene un efecto vasodepresor y que no compromete el gasto circulatorio de órganos vitales como riñón, cerebro, hígado, placenta, etc.; esto último constituye una cualidad muy estimable.
2. Se requiere una mayor experiencia para decidir si la vía oral es aconsejable y si dosis mayores que las empleadas hasta ahora conseguirán resultados mejores.
3. No se ha demostrado concluyentemente que la Apresolina sea capaz de prevenir elevaciones progresivas de la tensión arterial en el último trimestre del embarazo en enfermas con hipertensión esencial.
4. No hay suficientes pruebas de que la Apresolina en las dosis y por las vías empleadas hasta ahora tenga un efecto indiscutiblemente favorable sobre el curso de la enfermedad, previniendo la agravación de los demás síntomas y signos de la toxemia, evitando el paso de la preeclampsia, la muerte del feto in útero y el *abruptio placentae* y permitiendo la conducción de la madre sin riesgo hasta el final del embarazo.
5. Es probable que empleada en asociación con otras drogas aumente su valor terapéutico.<sup>100,144</sup>
6. Tiene efectos secundarios indeseables, imprevisibles, y difíciles de corregir, el principal de los cuales es la cefalea.

## 2. Derivados del *Veratrum viridae*

Por muchos años tinturas y extractos no purificados fueron empleados en el tratamiento de la hipertensión del embarazo. El efecto hipotensor era incierto, en ocasiones muy pequeño y en otras alarmante y los efectos secundarios como vómitos, bradicardia, colapso vascular, oliguria, etc., eran frecuentes. En los últimos años la introducción de alcaloides purificados extraídos del *Veratrum viridae* ha mejorado considerablemente el control terapéutico tanto de los efectos que se buscan como de los efectos indeseables. En el humano los diferentes derivados del *Veratrum* son hipotensores y sus efectos tóxicos se manifiestan por bradicardia, probablemente de origen vagal ya que puede ser controlada por la Atropina. La hipotensión se produce por una disminución de las resistencias periféricas vasculares. No hay alteraciones en el volumen de sangre circulante ni el gasto cardíaco. El efecto sobre el flujo sanguíneo al riñón, cerebro, hígado, etc., es discutido; mientras algunas observaciones muestran una reducción en dicho flujo que llega a producir oliguria, otras indican que el gasto renal y el filtrado glomerular no están alterados excepto en forma transitoria al iniciarse el efecto hipotensor y que la oliguria, transitoria, también, resulta de un incremento en la reabsorción tubular y no debe interpretarse como manifestación de insuficiencia renal.<sup>103</sup> Aparentemente con las nuevas preparaciones parece haberse logrado suprimir esta disminución del débito sanguíneo del riñón y de los demás órganos y tejidos afectados.

En nuestro país la Veratrina y sus derivados han sido poco utilizados. En cambio en los Estados Unidos de Norteamérica ha sido extensamente empleado con base en los entusiastas reportes de los resultados obtenidos en el Hospital General de Cincinnati. El análisis de los más recientes reportes sobre el empleo de los nuevos alcaloides purificados permite establecer las siguientes observaciones:<sup>5,46,83</sup>

1. La droga empleada por vía intravenosa casi invariablemente consigue abatir las cifras sistólica y diastólica en todas las variedades de la toxemia gravídica.

2. La vía endovenosa depara resultados mucho más ventajosos, constantes y controlables que los obtenidos por la vía oral.
3. No tiene efecto antidiurético.<sup>5,6</sup>
4. Las reacciones tóxicas son poco frecuentes y ligeras; sin embargo, ASSALI que es el campeón en la utilización de este medicamento, declara que la acción emética no ha sido posible prevenirla ni corregirla y que aparentemente hay un paralelismo entre los efectos hipotensor y emetizante.<sup>5</sup>
5. Con esta droga como con la Apresolina se necesitan mayores ensayos para decidir si es capaz de conseguir con su efecto hipotensor una mejoría significativa en el curso de la enfermedad. Hasta ahora no es posible asegurar categóricamente: a) que prevenga un daño renal o vascular permanente al abatir la tensión arterial por períodos significativos; b) que prevenga elevaciones progresivas de la tensión arterial durante los últimos meses del embarazo en mujeres preeclápticas y en hipertensas esenciales; c) que prevenga invariablemente el desarrollo de la eclampsia; d) que permitía alcanzar invariablemente el término del embarazo, previniendo con ello su interrupción espontánea o artificial con la consiguiente mortalidad del producto por prematuridad y e) que prevenga la muerte fetal intrauterina y el *abruptio placentae*.

Las dosis por vía oral son progresivamente crecientes hasta encontrar la dosis óptima que se determina en vista a los resultados en la hipotensión y a la aparición de los fenómenos de intolerancia. Las dosis por vía endovenosa varían según los diferentes alcaloides empleados y las preparaciones comerciales; con cualquiera de éstas la administración se condiciona minuciosamente al descenso tensional obtenido, procurando mantener cifras tensionales un poco superiores a las normales para evitar los efectos de la hipotensión sobre el gasto renal. Por ejemplo, la dosis inicial de Veratrón es de 0.2 cc y de Verenteral es de 1 cc.

### 3. *Rawfolia serpentina*

El extracto de la raíz de la planta fue empleado durante muchos años en la India, pero hasta hace poco tiempo se ha difundido en forma más controlada. Originalmente se empezó a usar el extracto total y muy recientemente ha principiado a utilizarse el alcaloide que parece ser el principio activo del extracto total y que se llama Reserpi-

na. Tiene un efecto antihipertensor y sedante del sistema nervioso, mediante un mecanismo que aún no está perfectamente aclarado.

La experiencia del efecto de estas drogas en la toxemia gravídica es aún demasiado limitada y consecuentemente no puede hacerse todavía un juicio exacto de su valor terapéutico. ASSALI<sup>5</sup> en una comunicación preliminar admite que la Reserpina introducida por vía endovenosa en dosis de 5 y 10 mg produce una reducción significativa de la tensión arterial; aclara sin embargo, que el efecto hipotensor requiere un período variable de 2 a 3 horas para demostrarse y una vez conseguido persiste por 5 a 15 horas. En varias instituciones se está empleando en combinación con la Apresolina, pero aún no se conocen los resultados.

### 4. Sales de metonio

Las más conocidas son el hexametonio, pentametonio, tetraetilamonio y el pendiomid, pero los mejores resultados parecen obtenerse con el primero. A raíz del descubrimiento de ACHESON y MOE<sup>109</sup> en 1946 sobre las propiedades ganglioplégicas del tetraetilamonio se ha incrementado el interés por estas drogas. Tienen la propiedad de interrumpir la transmisión de impulsos vasoconstrictores a nivel de los ganglios nerviosos, lo mismo al sistema arterial que venoso, lo cual resulta en una vasodilatación de ambos sistemas con abatimiento de ambas tensiones vasculares. La magnitud del efecto hipotensor depende fundamentalmente del grado con que el sistema nervioso influye sobre el tono vascular. Actúan frente a cualquier hipertensión arterial, pero sólo en función del tractor neurogénico. La importancia de este hecho estriba en que, según se ha dicho ya, en la vasoconstricción de la toxemia gravídica los factores humorales predominan francamente sobre el factor neurogénico<sup>56</sup> y por lo tanto no es posible esperar de los ganglioplégicos un efecto hipotensor muy ostensible.

Las experiencias con los compuestos de hexametonio en la toxemia del embarazo permiten concluir: 1) su empleo está reservado a la vía parenteral; por vía oral el efecto hipotensor es imprevisible y se han reportado marcados episodios de hipotensión que dañan irreparablemente al feto. 2) Las enfermas desarrollan una resistencia contra la droga en pocos días y aun cuando exista evidencia de que persiste el estado de bloqueo de la transmisión nerviosa autónoma, la hipertensión regresa; esto es debido probablemente a que el factor humoral hipertensivo no es afectado.

3) La droga consigue reducir la presión arterial elevada sin llegar a obtener valores normales, pero no hay evidencia de que el curso de la enfermedad sea favorablemente alterado. Y 4) la droga atraviesa la placenta; se ha encontrado en el líquido amniótico en cantidades importantes y el feto la deglute; se ha reportado el íleo paralítico, en el recién nacido como consecuencia de ello.<sup>109</sup>

Los estudios experimentales y observaciones clínicas permiten concluir que el efecto hipotensor logrado con estas drogas está asociado a una reducción del gasto cardíaco y de la masa sanguínea circulante, reduciéndose consecuentemente el aporte sanguíneo a órganos vitales como riñón, cerebro, hígado y placenta.<sup>5,109,110</sup> Además el efecto hipotensor con frecuencia se acompaña de episodios agudos y severos de hipotensión postural, que se hacen evidentes con la posición vertical; este fenómeno se debe al estancamiento de sangre en el territorio venoso, lo cual produce una reducción del flujo sanguíneo al corazón y consecuentemente del gasto cardíaco sistólico y por minuto.

Todas estas consideraciones hacen poco recomendable en el momento actual el empleo de las sales de hexametonio en la toxemia gravídica.

### 5. Bloqueos espinales

Con el criterio de que los síntomas cerebrales en la eclampsia (convulsiones, coma, hiperpirexia, etc.) eran debidos a hipertensión intracraneana, HELME y KRÖNIG<sup>69</sup> propusieron el drenaje del líquido cefalorraquídeo por punción lumbar para hacerlos desaparecer. El procedimiento fue posteriormente ensayado por diversos investigadores<sup>79,136</sup> y ampliamente empleado en la Universidad de Temple. En la actualidad se encuentra abandonado en virtud de que la experimentación ha demostrado que la hipertensión intracraneana tiene muy poca influencia en la aparición de dichos síntomas<sup>37,48</sup> y en la práctica los resultados son muy pobres.<sup>136</sup>

Diversos investigadores han utilizado bloqueos espinales, intra o extradurales, para producir una denervación renal que se traduce en un aumento importante de la diuresis con disminución de edema y descenso tensional consecutivos. La anestesia de un vasto territorio esplácnico y de los miembros inferiores, por la vasodilatación de que se acompaña necesariamente debe beneficiar a la mujer ecláptica atenuando todas sus manifestaciones patológicas. La única condición es que el anestésico ascienda lo suficiente para garantizar el bloqueo renal.

McELRATH y col.<sup>101</sup> emplearon anestesia intradural continua en 24 pacientes toxémicas, sin haber tenido muertes maternas. WHITACRE y col.<sup>142</sup> obtienen una mortalidad materna de 3.9% en 74 casos tratados con anestesia caudal continua. LUND<sup>97</sup> muestra resultados muy satisfactorios en 34 casos y afirma categóricamente que la diuresis aumenta siempre, las convulsiones desaparecen y es posible mantener la tensión arterial a niveles bajos, pero suficientes para garantizar una circulación renal satisfactoria (150 mm la máxima). COSOUTTA<sup>22</sup> encuentra los mismos resultados alentadores. Cuando la tensión arterial experimenta un descenso peligroso debe administrarse efedrina. SOPHIAN<sup>135</sup> afirma que el efecto vasoconstrictor de la efedrina se produce primero en los vasos periféricos permitiendo levantar las cifras tensionales a niveles de seguridad sin modificar la permeabilidad de las arteriolas renales. FRANKLIN<sup>50</sup> ha demostrado que frente a cualquier situación de emergencia, los órganos más necesitados de oxígeno son los últimos que se ven privados de él y los primeros en recibirlo, de tal manera que la mejor oxigenación de la ampliación del territorio vascular la recibe el encéfalo y en el último lugar de la escala estarían los vasos cutáneos.

En oposición a McELRATH y col. que prefieren el bloqueo intradural continuo, consideramos que el bloqueo intradural por vía caudal ofrece mayores seguridades y es de aplicación técnica más sencilla y controlable. Este recurso no ha recibido a nuestro parecer la atención ni la difusión que sus excelencias merecen y es de esperarse que en el futuro, a base de una mayor experimentación, constituya una de las mejores y más empleadas armas para combatir la toxemia; es probable que las limitaciones actuales de su uso sean debidas a que requiere una técnica: muy rigurosa y la exquisita vigilancia de la enferma a cargo de un personal especializado.

### III. Recursos para normalizar el metabolismo del agua y del sodio y restablecer la diuresis normal

#### 1. Regulación del agua de ingesta

La restricción acentuada o total de agua de ingesta fue hasta hace pocos años una medida corriente, pero la práctica señala que tal medida no mejora el edema y que a veces llega a agravarlo. En sujetos sanos la restricción acentuada de líquidos puede provocar una diuresis mayor que el aporte, conduciendo necesariamente al individuo a la deshidratación. Por otro lado GAMBLE,<sup>53</sup> STEWART y ROURKE<sup>137</sup> han demostrado que también en el sujeto sano

la administración de amplias cantidades de agua puede producir una diuresis total mayor que el líquido ingerido. WOLF<sup>145</sup> ha encontrado que administrando líquidos sin electrolitos se provoca una diuresis en un 8% mayor; estos hallazgos fisiológicos pueden ser aplicables a cualquier grupo de enfermos con edema.

En individuos con edema cuya etiología obedece a un cuadro patológico, como en los que padecen insuficiencia cardíaca congestiva, SCHROEDER ha conseguido disminuir el edema administrando dietas pobres en sodio no obstante que los líquidos ingeridos no se restrinjan. Así mismo, SCHEMM<sup>126-128</sup> asegura que el edema del cardíaco se mejora notablemente proporcionándole dietas que dejen residuo ácido, que contengan gran cantidad de agua (5 litros) pero en cambio que sólo lleven 2 o menos gramos de sal.

Según estos autores, el objeto de estas investigaciones es señalar la posibilidad de garantizar la no deshidratación celular y provocar correlativamente una gran excreción de sodio por intermedio de una mayor diuresis, pero la experiencia clínica parece demostrar que el forzar el riñón en esta forma conduce a resultados poco prácticos y que además riñones con capacidad funcional menguada, aunque no necesariamente insuficientes, pueden no seguir este ritmo y conducir al enfermo a la intoxicación acuosa.

En cuanto a los aspectos cuantitativos entre el cloruro de sodio y agua ingerida y la diuresis y la excreción del mencionado cloruro de sodio, GORHAN y col.<sup>57</sup> encontraron que la mayor diuresis y eliminación de cloruro de sodio se obtuvo cuando al enfermo se le administraron 3 litros de agua, siendo menor ésta cuando se disminuyó el agua y sensiblemente igual cuando se administró entre 4 y 6 litros de agua.

Esto puede ser llevado a la práctica abatiendo la cantidad aportada de cloruro de sodio y no elevando grandemente el aporte acuoso; más claramente, administrando al enfermo alrededor de 1 gramo de sal y de 1 a 3 litros de agua. El enfermo nefrítico y el nefrótico así como la ecláptica no pueden en general asimilarse a este grupo de enfermos cardíacos, sin embargo, el nefrótico y la ecláptica podrían quedar englobados en este grupo sin dejar de recordar que esta última, presenta una capacidad limitada para excretar agua y que por lo tanto debe ser limitada la ingestión tomando en consideración los líquidos excretados, la pérdida insensible y el peligro de producir edema pulmonar por sobrehidratación.

## 2. Restricción del aporte de sodio

Se ha señalado en el párrafo anterior que la restricción del aporte de sodio facilita en un grado notable la retención acuosa; el éxito que KARELL obtuvo con su dieta a partir de 1868 está basado en que el contenido de ella en sodio es menor de 500 miligramos. Por otro lado se ha demostrado que la restricción de cloruro de sodio es benéfica a través de ion sodio y no del cloro que es diurético; la hipótesis de que el sodio es el principal elemento que modifica la presión osmótica del líquido extracelular confirma lo anterior.

La apreciación completa en el tratamiento de cualquier forma de edema por la restricción en el aporte de sodio no había sido valorada convenientemente porque la restricción de éste no se había hecho en forma adecuada. El edema mejora cuando el sodio es administrado por debajo de 500 miligramos por día; así lo han demostrado GORHAN y col. entre otros, con dietas administradas a enfermas que presentaban edemas en los cuales el ion sodio figuraba en cantidades menores a un gramo.

El grado de la restricción varía de acuerdo con la etiología del padecimiento y con la individualización de cada caso clínico.

Dietas muy pobres en sodio son necesariamente muy poco variadas y poco apetecibles para los pacientes. Esta dificultad se presenta sobre todo en el nefrótico y en la ecláptica, en los cuales las proteínas no se restringen, ya que los alimentos naturales tienen mucho cloruro de sodio en relación a las proteínas. En los últimos años ha sido posible la realización de tales dietas por medio de los productos comerciales, como la carne baja en sodio o la leche dializada pero poco prácticas por su elevado precio.

El control debe ser calculado por la dosificación cotidiana de sodio en sangre, por la excreción de prótidos en la orina y los metabolitos sanguíneos. Los regímenes alimenticios deben ser calculados por un dietista, tomando en cuenta las necesidades clínico-terapéuticas necesarias a cada enfermo.

## 3. Diuréticos

A. *Cloruro de amonio*. Es un compuesto que se ha usado y se usa como diurético en los cuadros gestósicos de la última etapa del embarazo. Se le considera de relativamente bajo poder diurético. Después de su ingestión, el hígado libera a sus expensas urea y iones de cloro, los cuales reducen la reserva alcalina y consecuentemente la capacidad de las proteínas para retener líquido. Estos pasan

a la circulación y fuerzan la diuresis baja y aun llega a ser nula después de varios días de administrado, lo cual se explica por la acción compensadora del riñón al equilibrar la acidosis que produce esta sal. Por esta razón, no debe administrarse por períodos mayores de 3 días. Las dosis más aconsejables son de 4 g diarios.

La producción de la acidosis debe ser tomada en cuenta sobre todo en enfermas con lesión renal severa, ya sea de tipo inflamatorio o degenerativo, a las cuales puede orillar a una acidosis fatal. Su carácter irritante para las vías digestivas es otro de los inconvenientes que se le señala, inconveniente que puede subsanarse mediante la administración de comprimidos con capa entérica.

B. *Glucosa*. A partir de 1910 en que JACOBSON señaló el uso de las soluciones hipertónicas de glucosa en el tratamiento de la eclampsia, se han venido usando éstas con la idea de que mejoran la función renal provocando abundante diuresis al elevar la tensión osmótica de la sangre y favoreciendo en esta forma la eliminación de sodio y agua por un mecanismo compensador. DIECKMANN<sup>37</sup> señala que este mecanismo se explica posiblemente más por la mejoría del vasoespasmo que por el desequilibrio osmolar provocado.

TITUS,<sup>139</sup> entre otros, agrega que además de estos hechos, las soluciones hipertónicas azucaradas juegan un papel de protección contra las degeneraciones hepáticas al ser metabolizados los azúcares y almacenados bajo la forma de glucógeno en el hígado y en el sistema muscular.

Por otro lado cuando se enfoca la atención en el tratamiento de la encefalopatía hipertensiva, MASSERMAN ha demostrado que la cefalea y las convulsiones en las enfermas eclámpicas pueden ceder, sobre todo la primera por el alivio marcado del edema cerebral, pero que frecuentemente estos fenómenos reaparecen y aun pueden agravarse por la difusión de la glucosa en el líquido cefalorraquídeo; esta circunstancia puede ser eliminada por la substitución de la glucosa por la sacarosa, que no se difunde en el líquido cefalorraquídeo, pero desafortunadamente ésta provoca vacuolización de las células epiteliales de los tubos y depósitos granulados en el espacio de Bowman, pudiendo llegar a la necrosis cuando se administra en grandes dosis y en forma continuada.<sup>54,90</sup>

FISHBERG<sup>47</sup> asegura que él ha encontrado tales lesiones, pero cuando se administra la sacarosa en cantidades no mayores de 200 cc de la solución al 50% dos veces al día (24 horas), las lesiones tan aparentes microscópicamen-

te, no tienen traducción clínica; sin embargo concluye, que desde que las drogas antihipertensivas han entrado al arsenal terapéutico, ha dejado de usar las soluciones hipertónicas de sacarosa.

ALFARO DE LA VEGA y col.<sup>2</sup> han usado ampliamente las soluciones hipertónicas de glucosa consiguiendo una amplia diuresis y nunca han encontrado lesiones histopatológicas renales atribuibles al uso prolongado de ellas. El alivio del cuadro hipertensivo endocraneano ha sido evidente al mejorar la cefalea y las manifestaciones subjetivas y oftalmoscópicas de la retinosis hipertensiva; señalan asimismo que las citadas soluciones no tienen ningún carácter anticonvulsivante. La administración la hacen de 2 a 4 veces en las 24 horas, a las dosis de 20 a 50 cc de las soluciones al 50%. Cantidades mayores de soluciones del 20 al 50% son perfectamente toleradas.

Las soluciones isotónicas de glucosa, las utilizan estos autores con el fin de regular el desequilibrio electrolítico, combatir la hemoconcentración y mejorar la acidosis, en las enfermas eclámpicas.

#### 4. Resinas de intercambio iónico

Fueron señaladas por DOCK<sup>38-40</sup> en 1946 en el tratamiento de la retención de sodio en los enfermos renales.

Se definen como compuestos sintéticos orgánicos insolubles y de gruesa molécula, y los que se usan para intercambio iónico poseen un radical carboxílico o sulfónico como grupos reactivos. En contacto con soluciones salinas establecen el intercambio anotado y la fijación iónica por ellas realizadas es irreversible.

Estos caracteres han sido aprovechados para conseguir la eliminación del ión sodio y del agua en enfermos con edema cualesquiera que sea su etiología.

Un primer escollo por lo demás no invencible, se encontró al comprobar que ellas absorben iones de sodio y potasio (calcio y magnesio en forma mínima); la eliminación del ión potasio puede llevar al enfermo por lo tanto a la hipokalemia. El riesgo fue eliminado usando resinas cuya composición las dos terceras partes están hidrogenadas y la restante en forma de sal de potasio que se hidrogena en el contenido ácido del estómago liberando el potasio, que al ser absorbido en el duodeno balancea la pérdida en el intestino de este ión provocada por la resina.

FISHBERG<sup>47</sup> dice estar contraindicadas en enfermos con incapacidad funcional renal, por la eliminación de bases que determinan provocando en esta forma acidosis. DOCK

insiste que esto debe ser tomado en cuenta aun con una buena función renal, no obstante el uso prudente que de ellas se haga.

Los cuadros de tetania por hipocalcemia han sido señalados y la presencia de cilindros granulosos en la orina es proporcional a la acidez de ésta. Esto nos induce a pensar que el control de la pérdida de sodio, potasio, calcio, y la vigilancia de la función renal debe ser estrechamente llevado, sobre todo cuando se asocian a dietas bajas en sodio.

Parece ser que su indicación primordial está en la insuficiencia cardíaca congestiva, reportándose también algunos buenos resultados en el síndrome nefrótico. En la preeclampsia, HUTCHINSON y col.<sup>75</sup> aseguran que son de valor usadas prudentemente y asociadas a dietas hiposódicas; de esta opinión participan ODELL, HANSEN, NOVELLI y RALSTON,<sup>113</sup> CAREY<sup>17</sup> y otros, en comunicaciones recientemente publicadas. La efectividad de su acción se valora por la pérdida de peso y la desaparición del edema según algunos, y según otros autores por la dosificación del sodio urinario (que baja notablemente después de algunos días de su administración) y del poder de combinación del 602.

Las dosis que se aconsejan oscilan entre 40 y 80 g en 24 horas, mezcladas en jugos de frutas, agua, gelatinas, mermeladas, etc.

Nosotros no tenemos experiencia con ellas, pero parece que por los datos reportados por varios autores, pueden ser de valor cuando se usan convenientemente.

#### IV. Interrupción del embarazo

A la luz de los conocimientos actuales, es evidente que el único tratamiento específico para la toxemia severa es la interrupción del embarazo, y que todas las demás medidas terapéuticas son sólo paliativas.

Nadie discute el gran beneficio que tiene para una toxémica el que su embarazo termine. Sin embargo, la interrupción del embarazo, cualquiera que sea el procedimiento para lograrla, tiene limitaciones, las cuales derivan de que en ocasiones el hacerlo implica para la madre y/o para el feto un mayor riesgo que la aplicación de medidas sintomáticas conservadoras. Es por esto que en las formas extremas de la toxemia, la preeclampsia leve y la eclampsia, es poco frecuente que resulte necesaria dicha interrupción en la primera porque habitualmente se trata de productos prematuros cuyo riesgo se aumenta al extraerlos antes de tiempo y en la segunda porque está claramente

demostrado que la morbilidad materna y fetal es mucho mayor si se interrumpe quirúrgicamente el embarazo que si se aplica un tratamiento exclusivamente médico.

La decisión de poner fin al embarazo durante la preeclampsia en cada caso particular se reduce simplemente a establecer un balance de riesgos por una parte, si el embarazo continúa existe el peligro de que estalle la eclampsia, de que muera el feto en el útero con o sin *abruptio placentae* y de que quede hipertensión residual en la madre, y por la otra, si la gestación se termina artificialmente, el peligro consiste en el riesgo inherente al procedimiento de interrupción, y en las contingencias adversas que depara la prematuridad al recién nacido. De este juicio debe emerger la decisión individualizada de dejar continuar o no al embarazo.

Excepto en las formas muy leves de preeclampsia, en que puede esperarse el término espontáneo con control riguroso de la enferma, las demás formas de preeclampsia deben considerarse fuertes candidatas a la interrupción artificial. HILGENBER encuentra que de las preeclámpticas tratadas médicamente el 36% desarrollan eclampsia, en tanto que esto ocurre sólo en el 10% de las que son tratadas por interrupción del embarazo.<sup>70</sup> Desde luego los casos de preeclampsia severa en los que el tratamiento médico no produzca en uno a tres días una involución sintomática ostensible, deben ser sometidas de inmediato a la interrupción del embarazo, cualquiera que sea la edad de éste, en vista de que: 1) sólo peligros pueden esperarse en la madre si el embarazo continúa y 2) se ha demostrado ya que las probabilidades de sobrevida del feto son mayores, no obstante la prematuridad, si se encuentra fuera del útero que dentro del mismo. Pero aun en aquellos casos, en los que el tratamiento sintomático haya mejorado las condiciones maternas en tal grado que se consideren muy exiguas las probabilidades de eclampsia, *abruptio placentae* y muerte fetal en el útero, debe insistirse en que no conviene aplazar demasiado la interrupción de la gestación, pues el peligro de hipertensión residual subsiste.

En atención a que los procedimientos para interrumpir el embarazo son la inducción del parto y la operación cesárea, y de que el riesgo de la primera si está bien indicada y realizada es menor en las pacientes toxémicas, es evidente que en la elección del momento en que la interrupción debe realizarse influyen poderosamente, a más de los elementos de juicio recién señalados, la presencia o ausencia de las condiciones obstétricas locales

que condicionan los resultados de la inducción: grado de madurez del cérvix y altura de la presentación. Si el cuello está maduro y la presentación abocada, se inducirá el parto de inmediato, pero si el cérvix es largo y cerrado debe realizarse la operación cesárea. Buscando eludir el riesgo de ésta, diversos autores<sup>20,117</sup> han empleado como método para madurar artificialmente el cérvix soluciones de pitocín (Ext. pituitario) altamente diluidas que se administran lentamente por venoclisis. La maduración del cérvix permite así realizar el despegamiento de miembros y la amniotomía con/sin nueva aplicación de pitocín para inducir el parto en varios días consecutivos. Este procedimiento, que tiene una buena incidencia de éxitos sólo es aplicable cuando el estado de la enferma permite una espera de varios días. Ante el fracaso del método, se hará la operación cesárea.

Cuando desafortunadamente el proceso toxémico se inicia lejos del término del embarazo, es muy poco probable que el embarazo termine espontáneamente y los recursos médicos (amniotomía, desprendimiento de las membranas, ocitócicos) son prácticamente inefectivos y frecuentemente peligrosos o sencillamente inaplicables (cuello largo, cerrado) y es la operación cesárea el recurso de elección.

Cuando el proceso aparece más próximo al término, pero es aún prematuro, digamos alrededor de las 35 semanas, en términos generales las condiciones materno-fetales son más favorables para iniciar el parto con los recursos médicos, pero esto no ocurre invariablemente y en consecuencia una proporción de enfermas en estas condiciones requiere la operación cesárea. Si el proceso toxémico se exhibe cerca del término, no solamente las condiciones materno-fetales facilitan la decisión del tocólogo para terminar el embarazo, sino que las circunstancias en que se encuentra el cuello permiten casi siempre iniciar el parto artificialmente por medio de amniotomía, desprendimiento de membranas, etc. Por otra parte es un hecho de observación que frecuentemente el parto se inicia espontáneamente. Por estas razones la necesidad de la operación cesárea es mínima en este grupo favorable de enfermas toxémicas próximas al término.

El procedimiento de elección para inducir el parto consiste en el empleo de soluciones muy diluidas de pitocín por vía venosa. Los ensayos y observaciones realizadas en los últimos años sobre el método permiten desprender los siguientes conocimientos:

1. Lejos del término del embarazo (28 semanas) es improbable que el empleo del pitocín intravenoso inicia el parto y reemplace a la operación cesárea como método ideal de interrumpir el embarazo.
2. Más próximos al término del embarazo, pero sin llegar a él, un grupo de enfermas, en que otros recursos anteriormente usados eran inefectivos, o aplicables y que requerían cesárea, permiten en la actualidad ser terminados con el empleo de la infusión de pitocín, con resultados satisfactorios.
3. Aun en casos a término, en forma de preeclampsia fulminante en que las horas cuentan mucho y la infusión de pitocín empleada en una, dos o tres ocasiones consecutivas fracasa, nadie duda que la operación cesárea es el recurso de elección.
4. La cesárea está indicada además en presencia de circunstancias obstétricas que contraindiquen el uso del pitocín o que independientemente de la toxemia sean indicación de cesárea: cesárea previa, *abruptio placentae*, placenta previa, desproporción feto pélvica, etc.

Es indudable que la mortalidad materna en las toxémicas es menor con el parto vaginal que con la cesárea. En cuanto al feto, algunos ensayistas estiman que el parto vaginal resulta en una menor mortalidad fetal que con el parto abdominal.<sup>99</sup> Esto a su juicio es un argumento más a favor de la conveniencia de interrumpir el embarazo con pitocín. La opinión general no admite que lo primero sea necesariamente cierto y es de pensarse que la mayor mortalidad fetal consecutiva a la cesárea es aparente y no real, porque más cesáreas se hacen temprano en el embarazo y más prematuros y menos viables son los productos. Así por ejemplo:

La incidencia de cesáreas para niños de 1,000 g o menos es de 12%. La incidencia de cesáreas a término es de 1 a 5% y para un grupo intermedio 3%. Consecuentemente al valorizar las estadísticas parece injusto cargar a la cesárea una más elevada mortalidad fetal, pues es el efecto natural de la mayor proporción de productos prematuros.

## V. Miscelánea

Además de los recursos terapéuticos enunciados que por sus efectos encuadran con uno o varios de los objetivos terapéuticos trazados al principio de este estudio, se han empleado en el tratamiento de la toxemia gravídica algunos medicamentos que por no corresponder a dichos objetivos

concretos, los incluimos, en un grupo aparte. Tales son el Largactil, la difenilhidantoína, el ACTH, la cortisona y los digitálicos.

### 1. *Largactil*

Es un medicamento de aplicación clínica reciente cuyas propiedades sobre diversos territorios del organismo, comprobadas experimentalmente, hacen prever un beneficio considerable en su aplicación terapéutica sobre los casos de toxemia gravídica. En efecto, es un simpaticolítico enérgico y adrenolítico poderoso; es vasoplégico, antiespasmódico y mieresolutivo central; sobre el sistema nervioso central tiene una definida acción anticonvulsivante y es sedante e hipnótico, hipotermizante y antipirético. Tiene acción antiemética y es por último un fuerte potencializador de los anestésicos, analgésicos e hipnóticos. Se le atribuyen también propiedades antifibrilatorias y vasodilatadoras, así como antihistamínicas y analépticas. Todos estos efectos han sido experimentalmente comprobados<sup>72-74,84,86-89,92,125</sup> y clínicamente utilizados con muy diversos fines.

Aun cuando existen ya algunos reportes sobre sus beneficios en el tratamiento de la eclampsia<sup>3,58,124</sup> no se ha realizado aún la experimentación suficiente para demostrar su acción en todos los aspectos de la toxemia gravídica. El empleo que nosotros hemos venido haciendo de la droga desde hace corto tiempo no nos ha permitido deslindar su efectividad por haberla utilizado en unión de otros medicamentos. No es posible por lo tanto recomendar su aplicación más que en el terreno experimental y con las reservas que su complejidad de efectos implica.

Las dosis probablemente más útiles son de 50 mg por vía venosa cada 6 a 24 horas empleando como vehículo algunas de las soluciones que se introducen por fleboclisis; puede administrarse también por vía intramuscular a razón de 25 mg cada 6 a 12 horas. En general, la frecuencia, magnitud y rapidez de su aplicación deben estar condicionadas al estado particular de la enferma en cada momento de la evolución del cuadro patológico.

### 2. *Difenilhidantoína*

Sus propiedades anticonvulsivantes son ampliamente conocidas y profusamente utilizadas en la prevención y control de las crisis convulsivas de la epilepsia. De acuerdo con recientes estudios<sup>106</sup> es la más potente de las drogas anticonvulsivas.

Su aplicación en los casos de preeclampsia parecería beneficiosa sobre todo para prevenir las convulsiones en las preeclámpticas y evitar la eclampsia intermitente en las eclámpticas recuperadas. Sin embargo se ha empleado muy poco probablemente en vista de las siguientes circunstancias:

- a. Las convulsiones se presentan en un pequeño porcentaje de preeclámpticas y por lo tanto habría necesidad de administrarla a grandes lotes de pacientes para poder captar su valor profiláctico; hasta el momento no se ha realizado esta investigación.
- b. Su efecto es exclusivamente anticonvulsivante y su mecanismo de acción en nada mejora las alteraciones anatomofuncionales del cerebro creadas por la toxemia. No puede esperarse por tanto que detenga el curso progresivo de la enfermedad y más bien parece sugestiva la idea de que su uso aumentaría la incidencia de eclampsia sin convulsiones a expensas de la incidencia de eclampsia convulsiva, aun cuando esto no se ha comprobado.
- c. En vista de que los mejores resultados se obtienen de interrumpir el embarazo de la preeclámptica ante el fracaso del tratamiento médico para hacer retroceder sus manifestaciones antes de estallar la eclampsia, sería completamente inadecuado en tales casos prolongar la duración del embarazo al amparo de una droga, que lo único que evita son las convulsiones, pero no detiene la progresión de la hipertensión, oliguria, hemoconcentración, etc.

### 3. *ACTH y cortisona*

Probablemente con fines de investigación pura y con el objeto de observar los efectos de estas hormonas en una enfermedad en la que el metabolismo del sodio y del agua están fuertemente perturbados como es la toxemia gravídica, diversos investigadores han empleado en un corto número de pacientes toxémicas las hormonas adrenocorticotrópicas y la cortisona.

En el estado de los conocimientos actuales, no existen bases suficientes que justifiquen la administración de estas hormonas en la toxemia del embarazo. Las experiencias realizadas hasta ahora demuestran:

- a. Que existe una similitud notable entre las alteraciones toxémicas y las producidas en mujeres no embarazadas por administración de ACTH y/o cortisona: retención de sodio, hiperuricemia, aumento en la excreción

de 17-cetosteroides, hipertensión arterial, aumento de peso, edema y ocasionalmente albuminuria.<sup>98</sup>

- b. La administración de ACTH y/o cortisona a pacientes toxémicas reportada por MOORE y col. (8 casos),<sup>107</sup> MARGULIS y col. (8 casos)<sup>98</sup> y DIEKMANN (2 casos)<sup>37</sup> no demostró ningún efecto benéfico en los controles realizados sobre las constantes biológicas sanguíneas, urinarias y clínicas, si bien tampoco fue notada ninguna agravación trascendente atribuible a las hormonas posiblemente porque el embarazo aumenta la tolerancia del organismo para ellas.

*Estos hechos explican que el uso del ACTH y la cortisona como recursos terapéuticos contra la toxemia gravídica, se encuentra en la actualidad prácticamente abandonado.*

#### 4. Digital

Las condiciones circulatorias desfavorables en que se encuentra la mujer toxémica, sobre todo durante la eclampsia, explican la relativa frecuencia con la que se observan accidentes de insuficiencia cardíaca congestiva. De hecho, el edema pulmonar es una de las principales y más comunes causas de muerte en la eclampsia. Es evidente que frente a cualquier manifestación de insuficiencia cardíaca debe administrarse digital en la eclampsia, pero se ha propuesto con base en la incidencia de los accidentes descritos, la administración rutinaria de digital en la eclampsia.

Esta conducta, que a nuestro parecer no tiene inconvenientes, no es sin embargo practicada por todos los clínicos.

### III. TRATAMIENTO DE LA TOXEMIA GRAVÍDICA

Teniendo en cuenta las consideraciones expuestas sobre la fisiopatología de la toxemia y el efecto que sobre ella tienen los diversos recursos terapéuticos actualmente disponibles, conviene señalar en forma concreta la conducta terapéutica apropiada que según nuestro criterio debe seguirse en las diferentes etapas de la enfermedad.

#### Prevención de la toxemia

Las posibilidades para prevenir la aparición de la enfermedad son muy exiguas. Se han propuesto sin embargo algunas medidas que, puestas en práctica durante el curso

de la vigilancia prenatal, tenderían a alejar las posibilidades de aparición de la toxemia. El valor de todas ellas es discutible, pero la agresión que el padecimiento representa para la madre y el feto es tan considerable que se considera justificado adoptar cualquier medida que haya demostrado alguna utilidad al respecto. Son dos las principales:

1. Los estudios sobre el metabolismo del agua, permiten concluir a DIEKMANN y col.<sup>34</sup> que en la embarazada normal la restricción diaria de sodio y de potasio (a no más de 1 a 2 g diarios) y la ingestión horaria de líquidos en cantidad suficiente para asegurar una diuresis de 2,000 cc cada 24 horas, parece prevenir algunas de las más importantes manifestaciones clínicas de la enfermedad.
2. Numerosas experiencias han demostrado que la toxemia es más frecuente en mujeres cuyo peso somático se eleva exageradamente durante el embarazo. De esto puede esperarse que si sólo se permite una ganancia de peso rigurosamente normal, las posibilidades de toxemia disminuyen. Consideramos que ningún tratamiento hormonal puede en la actualidad tener utilidad en la prevención de la toxemia.

Las medidas anteriores deben ponerse en práctica particularmente en pacientes en las que existe alguna condición que por sí misma favorece la aparición de la preeclampsia, tales como hipertensión crónica, diabetes, obesidad, embarazo gemelar, toxemia en embarazos previos, etc.

#### Importancia de la vigilancia médica prenatal

Como quiera que las medidas preventivas señaladas no siempre es posible realizarlas en la práctica y además alejan pero no eluden la posibilidad de la toxemia, es de trascendental importancia efectuar una búsqueda minuciosa de las primeras manifestaciones durante los últimos tres meses del embarazo. Habitualmente los primeros estadios de la enfermedad no se manifiestan por síntomas y signos que puedan ser percibidos por la paciente, y en esta virtud, son las exploraciones médicas efectuadas durante los últimos meses las que deben descubrirlas. Es un hecho de observación universal que los resultados de los agentes terapéuticos son mejores mientras más precozmente se aplican. En general el manejo adecuado de la paciente con fases iniciales de toxemia permite conducirla, sin agravación de los signos y síntomas, hasta el final del embarazo

o cuando menos hasta el momento en que la separación feto-madre pueda efectuarse sin aumentar el riesgo para ninguno de los dos. En el problema de la toxemia es indudable que muchos más desastres ha causado la falta de percepción de sus manifestaciones y de manejo médico adecuado que la misma toxemia cuando es bien manejada. El peligro de la toxemia, en otras palabras, no es tanto que aparezca cuanto que no sea tempranamente descubierta y correctamente tratada.

Nunca se insistirá lo suficiente sobre la necesidad de que las consultas deban efectuarse cada semana durante el último mes y cada dos semanas los dos meses anteriores, y en ellas se llevará un control riguroso del peso, tensión arterial y análisis de orina con datos sobre densidad, glucosa, albúmina y sedimento. La paciente debe recibir instrucciones verbales o mejor por escrito, de los síntomas gruesos de la preeclampsia (tales como edemas, cefaleas persistentes, trastornos visuales, fosfenos, etc.) a fin de que las reporte al médico y éste pueda definir de inmediato si se trata o no de tal complicación.

Las precauciones anteriores, a las cuales debe quedar sujeta toda mujer embarazada, deberán extremarse si con anterioridad se percibe alguna condición de las que favorecen la toxemia: diabetes, enfermedad vascular hipertensiva, embarazo gemelar, etc.

### **Preeclampsia**

El objeto primordial del tratamiento de la preeclampsia es evitar la eclampsia, teniendo en cuenta que la mortalidad por la segunda es mucho mayor que por la primera. Si bien la preeclampsia es poco o nada inevitable, la eclampsia sí lo es. Haciendo a un lado los casos muy poco frecuentes de evolución ultrarrápida de la toxemia, esto puede lograrse casi invariablemente. De ahí la grave responsabilidad de los organismos específicos para difundir en el vulgo la veracidad de la consulta prenatal y establecer instituciones que den abasto a las exigencias de la población en tal sentido, y de ahí también la severa obligación del médico de conocer a fondo el manejo del problema de la toxemia.

A más de lo anterior, otros propósitos debe contener el tratamiento de la preeclampsia, tales como evitar secuelas permanentes en la madre y que la separación feto-materna se efectúe con el mínimo de agresión, obteniendo la sobrevivencia del producto.

En vista de que la severidad del tratamiento está condicionada a la etapa clínica por la que atraviese la

preeclampsia, conviene señalar la diferenciación entre la preeclampsia leve o moderada y la severa, bien entendido que los límites entre una y otra son arbitrarios y un poco elásticos. El criterio de DIECKMANN<sup>37</sup> nos parece el más práctico a utilizar con vista a la selección de medidas terapéuticas. De acuerdo con él, la preeclampsia severa es aquella en la que:

1. Están presentes dos o más de los siguientes signos:
  - a) Tensión arterial máxima de 160 mmHg o más o mínima de 100 mmHg o más; estas cifras deben persistir en tomas repetidas.
  - b) Proteinuria de 3 g o más en 24 horas.
  - c) edema acentuado.
2. Alguno de estos signos está asociado con marcados síntomas cerebrales, visuales, gastrointestinales o renales.
3. Está presente por lo menos uno de los siguientes signos:
  - a) Tensión arterial sostenida de 180/118 mmHg o más.
  - b) proteinuria de 5 g o más en 24 horas.
  - c) edema generalizado.

Todas las demás formas de preeclampsia son leves o moderadas.

### **I. Preeclampsia leve**

Deben tomarse las siguientes medidas concretas:

- A. Reposo absoluto en cama. No es necesaria la hospitalización de la paciente, a menos que sus condiciones económicas, sociales y culturales hagan temer la imposibilidad de que las indicaciones médicas sean obedecidas.
- B. Régimen nutricional adecuado. Es la medida terapéutica de más valor en esta etapa de la toxemia y comprende:
  - a. Restricción del sodio, a 1 o 2 gramos diarios, lo cual se logra suprimiendo de la alimentación la sal común y los alimentos salados (galletas, carnes frías, pescados, mariscos, alimentos conservados, etc.); deben prohibirse también los medicamentos que contengan sodio (bicarbonato, citrocarbonato, etc.) Se entregará por escrito a la paciente una lista de los alimentos y medicamentos prohibidos.
  - b. Moderada o ninguna restricción de líquidos. Se instruirá a la paciente para que ingiera la cantidad

de líquidos necesaria para asegurar una diuresis aproximada de 1,500 a 2,000 cc. Habitualmente la ingestión de líquidos no rebasa la cantidad de 2,500 a 3,000 cc.

- c. Ninguna restricción de alimentos proteicos. La alimentación deberá contener 1.5 a 2 gramos de proteínas por kilogramo de peso cada 24 horas.
  - d. El resto de los elementos nutritivos debe satisfacer los requerimientos calóricos que el embarazo exige.
- C. Sedación ligera. Pueden darse 0.03 gramos de fenobarbital dos o tres veces al día.
- D. Si existe edema clínicamente demostrable, se administrará cloruro de amonio a razón de 1 gramo cuatro veces al día por períodos de 3 días con 3 días de intervalo entre ellos.
- E. Para garantizar la correcta evacuación intestinal debe administrarse aceite mineral, petrolato líquido, agar agar, *psyllium* o bien sulfato de magnesias oral a razón de 15 a 20 gramos cada 24 a 48 horas.
- F. La paciente debe ser examinada dos veces por semana, sea en su domicilio o en el consultorio, a fin de determinar su peso, tensión arterial y grado clínico del edema si existe. Se recaban datos sobre diuresis por 24 horas, el análisis de orina, también dos veces por semana, reportará hallazgos sobre albúmina y sedimento. Desde la iniciación del tratamiento debe solicitarse un examen de fondo de ojo, que puede repetirse a intervalos variables según el curso de la enfermedad, particularmente promisorias son las investigaciones realizadas con el fotómetro del flama para la captación de la respuesta del tono vasomotor ocular a la nitroglicerina. BRILL y col.<sup>13</sup> han demostrado respuesta anormal en todas las toxémicas, y en algunos casos aun antes de que la toxemia se manifestara clínicamente.
- G. Si la paciente mejora con las medidas anotadas, desapareciendo los síntomas y signos o disminuyendo apreciablemente, pueden atenuarse las prescripciones anotadas, pero deberá continuar el control clínico muy estrechamente, ya que las manifestaciones pueden reaparecer y desarrollarse con mucha rapidez. Si a pesar del tratamiento la enfermedad progresa, deberá ser tratada como preeclampsia severa.
- H. La interrupción del embarazo en la preeclampsia leve sólo está indicada en presencia de un cuello uterino maduro y por lo tanto con un embarazo próximo al término. En tal caso la ruptura artificial de las membranas

seguida o no de pitocín diluido endovenoso, determina la ocurrencia del parto. Esta medida puede adoptarse precedida o no del tratamiento médico descrito.

## 2. Preeclampsia severa

El médico puede verse frente al problema descubriendo por primera vez el cuadro clínico en una consulta o bien cuando el tratamiento de la preeclampsia leve ha fracasado y aparecen manifestaciones más graves. En cualquiera de los dos casos, la conducta a seguir es la siguiente:

- A. Hospitalización imperiosa e inmediata. Ni el control clínico ni las medidas terapéuticas pueden efectuarse en el domicilio de la enferma.
- B. Reposo absoluto en cama, aislamiento, supresión de estímulos sensoriales.
- C. Si el embarazo está cerca del término y el cuello uterino maduro, se romperán artificialmente las membranas y si el trabajo de parto no principia dentro de las 6 horas siguientes se administrará pitocín muy diluido por vía venosa. Esta conducta no invalida la aplicación inmediata de las demás medidas terapéuticas.
- D. La captación del estado en que se encuentre la paciente durante la evolución de la toxemia es de extraordinaria importancia para poder adaptar el criterio y las prescripciones terapéuticas iniciales y subsecuentes a la realidad de cada momento. A fin de lograrlo deben investigarse los siguientes elementos: a) Registro de tensión arterial, pulso, temperatura y respiraciones cada 6 horas. b) Registro del peso diariamente. c) Control riguroso del sodio y líquidos ingeridos cada 24 horas. d) Diuresis cada 24 horas. e) Albúmina y sedimento en orina cada 24 horas. f) Hematocrito cada 24 horas. g) Ácido úrico, proteínas y reserva alcalina cada 1 a 3 días según la evolución del cuadro. h) Examen de fondo cada dos a cuatro días según la evolución del cuadro. i) Captación diaria del estado clínico de la madre y del feto.
- E. Régimen nutricional adecuado. Deben seguirse las mismas normas expresadas en el tratamiento de la preeclampsia leve; la única modificación consiste en hacer la restricción más severa de sodio, permitiendo sólo 0.5 a 1 gramo diario.
- F. La sedación es más profunda que para la preeclampsia leve, pero sólo debe producir sueño del cual pueda fácilmente despertar la paciente conservando su control

y facultades mentales. La sedación demasiado profunda es inútil y peligrosa. Deben administrarse por vía oral 0.10 gramos de fenobarbital cada 6 a 8 horas o bien 0.20 gramos de amytal cada 6 a 12 horas vía intramuscular.

G. Para contribuir a la sedación y utilizando además su efecto vasodilatador e hipotensor conviene administrar sulfato de magnesio. Es preferible en la preeclampsia introducirlo por vía intramuscular, empleando solución al 20% a razón de 20 cc cada 4 a 6 horas o bien solución al 50% a razón de 10 cc cada 6 horas. En ambos casos se inyecta la solución con procaína diluida al 1% para evitar el dolor y se explora el reflejo patelar antes de cada inyección. El tratamiento se mantiene por lo menos 24 horas y se van espaciando las inyecciones en los días siguientes a medida que la paciente mejora, pero si existe oliguria (menos de 600 cc de orina en 24 horas) debe suspenderse.

H. En presencia de oliguria o edemas acentuados, deben administrarse soluciones hipertónicas de glucosa, substrayendo en tal caso su volumen de los líquidos por vía oral para no rebasar la cantidad de líquido que se había planeado administrar. Se prefieren soluciones al 25% o 50% a razón de 200 a 250 cc cada 6 a 8 horas por venoclisis, teniendo en cuenta que debe pasar toda la solución en 30 a 40 minutos.

I. Cloruro de amonio. Administrado en la misma forma que para la preeclampsia leve. Lo mismo por lo que se refiere a reguladores del tránsito intestinal.

J. Largactil. No parece haber inconveniente en su administración, por más que su poca experimentación no lo hace recomendable aún en forma general. Puede administrarse a razón de 25 mg cada 8 horas por vía intramuscular precedido o no por una dosis inicial de 50 mg por vía venosa.

K. Interrupción del embarazo.

- a. Si desde un principio el cérvix está maduro y el embarazo próximo al término la inducción del parto se practica, según ya se dijo, al principiar el tratamiento (inciso C), poniendo en práctica durante la inducción y el parto las demás medidas terapéuticas indicadas.
- b. Si el cuello uterino no está maduro, se aplica desde un principio la terapia medicamentosa intensiva y al cabo de uno a tres días se observan los resultados: cuando se obtenga un beneficio ligero o nulo se

practicará la operación cesárea o bien si el tiempo lo permite, se intentará la maduración artificial del cuello y una vez lograda ésta, la inducción pero si la involución sintomática es acentuada puede esperarse un tiempo prudente cuya duración dependerá de la edad del embarazo, pudiendo ser de varios días si éste es de 35 semanas o más o de varias semanas si es de 27 a 35 semanas; vencido el plazo, la inducción previa maduración artificial del cuello deberá preferirse a la cesárea, a menos que se reinstale una preeclampsia severa o el embarazo sea demasiado pequeño y se considere muy poco probable que el cérvix pueda madurarse en poco tiempo.

- c. Si la preeclampsia es fulminante, en general debe realizarse de inmediato la cesárea, ya que la inducción del parto consume varias horas y el parto favorece la elevación de la tensión arterial.
- d. Si el feto muere en el útero la indicación de interrumpir el embarazo subsiste para aquellos casos en que las manifestaciones no retrocedan rápida y totalmente. Aproximadamente una tercera parte de las preeclampsias en las que muere el feto, no muestran como consecuencia de ello la involución de sus alteraciones toxémicas.<sup>30</sup>
- e. Cuando se toma la decisión de practicar una cesárea, la anestesia de elección es la infiltración local, bien entendido que la paciente tiene acentuada sedación central por sulfato de magnesio, barbitúricos, Largactil, etc. Si el bloqueo local no se considera posible debe echarse mano de la anestesia epidural por el canal sacro, y en último caso del ciclopropano con oxígeno. No conviene administrar éter, porque a través de las secreciones respiratorias que produce, favorece el edema pulmonar.

### Eclampsia

El procedimiento a seguir está sintetizado en los siguientes puntos:

#### 1. Medidas paraterapéuticas

La atención médica adecuada de una mujer ecláptica requiere de una serie de medidas que sin ser específicamente terapéuticas han demostrado ser de extraordinaria utilidad para facilitar la realización del tratamiento de fondo y sin las cuales no es posible conseguir el correcto manejo de la enferma. Tales medidas son:

- A. Hospitalización imperiosa y urgente.
- B. Reposo absoluto en cama, la cual debe estar sola en un cuarto cuyas características garanticen el aislamiento, alejado de ruidos y con dispositivos de oscurecimiento. La cama debe tener lonas laterales o barandales acolchonados para evitar traumatismos durante las convulsiones.
- C. De trascendental importancia es que la paciente reciba la atención de una enfermera específicamente dedicada a atenderla, además del personal ordinario del hospital. Las medidas descritas más adelante explican la razón de esta exigencia.
- D. Si la paciente está en estado de coma, debe aplicarse algún dispositivo de hule duro o de madera suave entre sus arcadas dentarias, para evitar la mordedura de la lengua. No pretender introducirlo durante las crisis convulsivas.
- E. Debe mantenerse la paciente en posición de decúbito horizontal y aun con una ligera elevación en los pies de la cama, pues el mantener la cabeza levantada dificulta el drenaje de las vías respiratorias.
- F. A intervalos cortos, se realizará la aspiración de las secreciones alojadas en las vías respiratorias altas. Ocasionalmente habrá necesidad de succión endotraqueal.
- G. Administración de oxígeno a permanencia durante las crisis convulsivas y el coma.
- H. Debe insertarse una sonda uretral a permanencia sólidamente fijada, con objeto de determinar el volumen urinario a los intervalos que se deseen y realizar análisis de orina cuantas veces se juzgue necesario.
- I. Es muy deseable la inserción y fijación de un tubo de polietileno en una vena, con objeto de evitar los frecuentes tropiezos que en la práctica se tienen para administrar la terapéutica por esa vía, sobre todo si se requieren punciones venosas frecuentes.
- J. Por la naturaleza de la enfermedad, es absolutamente necesario que sean mínimas las manipulaciones a las que se someta a la paciente.

## **2. Captación y vigilancia del estado de la enferma durante la evolución de la enfermedad**

Esta captación periódica de los diferentes datos útiles al diagnóstico permite practicar revaloraciones periódicas de las condiciones de la paciente y adaptar a ellas la apli-

cación de las medidas, terapéuticas más útiles en cada momento. Los recursos diagnósticos de que actualmente se dispone hace inadmisibles en nuestros días la aplicación de cartabones terapéuticos, otrora tan en boga, que por su poca flexibilidad aumentan la imprecisión de la ya de por sí ciega terapéutica de la eclampsia. Los datos que deben colectarse desde el primer contacto con la paciente y recolectarse a los intervalos necesarios, son los siguientes:

- A. Número de crisis convulsivas y duración del estado de coma.
- B. Tensión arterial cada hora y pulso, temperatura y respiración cada 3 horas.
- C. Diuresis cada 4 horas.
- D. Magnitud de los edemas.
- E. Presencia o no de cianosis.
- F. Calidad de los latidos cardíacos.
- G. Examen de fondo de ojo cada 24 horas.
- H. Condiciones obstétricas.
  - a) Paridad. b) Edad del embarazo. c) Vitalidad y viabilidad del feto; se revisan cada 24 horas. d) Existencia o no de trabajo de parto y características del mismo en caso positivo; revisar cada 12 a 24 horas.
- I. Exámenes de laboratorio:
  - a) orina: análisis general al ingreso y después proteínas y sedimento cada 24 horas. b) Biometría hemática al ingreso y hematocrito cada 12 horas. c) Nitrógeno no proteico, ácido úrico, proteínas y reserva alcalina en sangre; repetir según evolución.

A medida que el cuadro toxémico va mejorando, las anteriores determinaciones se van haciendo a intervalos cada vez mayores; algunas se suprimen pronto, pero otras como la tensión arterial y la albuminuria permanecerán vigiladas durante varias semanas y aun meses.

## **3. Medicación sedante**

Tiene por objeto suprimir las crisis convulsivas. Se considera inadecuado emplear una sola droga sedante porque tendría que usarse a dosis altas para lograr su objetivo y por lo tanto la sedación debe ser mixta. Por otra parte, las cantidades de medicamentos que se administren deben ser

sólo suficientes para abatir las crisis convulsivas y reducir la respuesta a los estímulos externos; la sobredosificación es inútil y peligrosa y con frecuencia plantea el dilema de saber si el estado de coma es por la eclampsia o por la medicación. Para lograr buena sedación y coadyuvar el descenso de la tensión arterial, preferimos emplear morfina, amytal sódico y sulfato de magnesio.

A. *Morfina*. Conviene usar una primera dosis de 0.015 a 0.020 gramos por vía intramuscular o endovenosa en el primer contacto con la paciente. De esta manera se contribuye a la cesación de las convulsiones y se obtiene una inmediata sedación que permite la recolección de los datos de captación clínica recién señalados. La misma dosis se repite a intervalos variables de 6 a 12 horas.

B. *Amytal sódico*. Se administran 0.25 gramos vía intramuscular cada 6 a 8 horas según sea necesario.

C. *Sulfato de magnesio*. Preferimos la vía intramuscular empleando soluciones al 50 o al 20% de manera de introducir cuatro a cinco gramos cada 4 horas y como dosis total hasta 30 gramos en las primeras 24 horas. La primera dosis puede ser de 10 gramos. Si hay una buena diuresis pueden sostenerse estas dosis en los días subsecuentes si se considera necesario, pero si existe oliguria acentuada o anuria, deben suspenderse después del primer día del tratamiento.

Habitualmente estos tres medicamentos consiguen hacer cesar las convulsiones, pero si así no fuera puede administrarse amytal sódico por vía venosa en cantidad de 0.3 a 1 gramo en solución al 10% a razón de 1 cc cada minuto.

Pueden establecerse otros sistemas de sedación, por ejemplo: para sostener la sedación inicial puede darse 0.5 a 1 gramo de pentotal sódico en venoclisis muy lenta de tal manera que penetre en un tiempo de 12 horas. Estamos usando en la actualidad el Largactil, pero la cortedad del número de casos y la escasez de experiencia reportada en la literatura, no nos permiten establecer conclusiones sobre su uso, por más que aparezca hasta ahora como un medicamento prometedor.

#### 4. Medicación hipotensora

La farmacodinamia de la Apresolina y de los nuevos alcaloides del *Veratrum viridae* y la experiencia reportada los hacen ser los recursos más valiosos en la actualidad para hacer ceder la hipertensión arterial. Ambos se administran

por vía venosa y requieren una dosis inicial baja, que se va aumentando o repitiendo según el control riguroso de la tensión arterial que se toma cada 1 a 3 minutos. Ejemplos de dosis iniciales de derivados del *Veratrum* son: Veratona 0.2 cc, Unitensen 0.5 mg a 1 mg, Verenteral 1 cc, etc. La Apresolina se da en dosis inicial variable de 15 a 40 mg (20 mg de dosis promedio) y tiene la ventaja de no reducir el gasto circulatorio renal. No puede hacerse una valoración completa de estas drogas hasta contar con una experimentación más amplia. Su uso por lo tanto, se recomienda sólo con fines experimentales.

#### 5. Recursos de efectos mixtos: diurético, hipotensor y normalizador del metabolismo del agua y sodio

A. *Se suprimirá la administración de sodio*, por cualquier vía al menos durante la fase aguda de la toxemia. La cantidad de líquido que se administra a una ecláptica por más que es un punto aún muy discutido, debe limitarse al equivalente de las 24 horas anteriores. La cantidad total de líquidos que se administran en 24 horas debe fluctuar entre 2,000 y 2,500 cc cantidad que debe reducirse en los casos de insuficiencia cardíaca incipiente o clara (cianosis, edema pulmonar, etc.).

B. *Soluciones hipertónicas de glucosa*. Promueven la diuresis, aportan material nutritivo y combaten la hemoconcentración y la acidosis. Deben emplearse soluciones del 25 al 50% en cantidades de 250 a 500 cc introducidos por venoclisis en un tiempo no mayor de 20 a 40 minutos, que se repiten cada 6 a 8 horas. Pueden servir de vehículos a algunas de las demás drogas utilizadas en la eclampsia. Si la cantidad que de ellas se administra no alcanza al monto total de líquido que se planeó administrar en 24 horas, puede éste completarse con soluciones glucosadas isotónicas que penetran a una velocidad electiva, presentando por esta razón mayores ventajas como vehículo de otras drogas.

C. *Proteínas concentradas*. Cuando la diuresis no se normaliza y las proteínas plasmáticas están bajas, puede administrarse plasma concentrado, de preferencia desprovisto de sodio, en cantidad de 250 a 300 cc. En ocasiones puede obtenerse beneficio de esta medida cuya finalidad es aumentar la diuresis.

D. *Bloqueos espinales*. Es muy recomendable el uso de la anestesia epidural continua, de preferencia asociada a otras medidas: sedación poco acentuada, sulfato de magnesio, glucosa, etc. Su técnica y la acuciosidad de vigilancia que requiere, la hacen selectiva de centros

hospitalarios con anestesiados experimentados y de tiempo completo.

### 6. Interrupción del embarazo

Desde que principian las crisis convulsivas hasta 24 horas después de que hayan pasado las convulsiones y el coma no debe pensarse en la interrupción artificial del embarazo, en vista de la elevada mortalidad que el intervencionismo obstétrico depara en tales casos. Una vez pasado el tiempo mencionado de recuperación, la enferma debe en todo ser considerada como una preecléptica severa; se pensará de inmediato en terminar el embarazo y se inducirá el parto si el cérvix está maduro, practicando una cesárea.

### REFERENCIAS

- Addis WR. *Brit Med J* 1937;1:1103.
- Alfaro de la vega G, Juárez ML e Inclán S. *Ginecol Obstet Mex* 1951;6:106.
- Agustín MJ. *Bull Fed Soc Gyn Obstet* 1953;5:30.
- Assali NS, Vernon JM, Tada y Garber ST. *Am J Obstet Gynecol* 1952;63:978.
- Assali NS. *Obstet Gynecol Survey* 1954;9:776.
- Baird A y Assali NS. *Am J Obstet Gynecol* 1951;62:1903.
- Barranco G, Lima MI y Méndez JE. *Rev Mex Anest* 1953;2:349.
- Bastiaanse MA, Mastboom JL. *Giba Foundation Symposium on Toxaemia of Pregnancy*. Londres, 1950.
- Berlin IN. *Surg Gynecol Obstet* 1952;94:21.
- Best CH, Taylor NB. *The physiological basis of medical practice*. The Will. & Wilk. Col. 5ª ed. 1950.
- Bourne W, BRUGER M, DREYER NB. *Canadian MAJ* 1931;24:384.
- Bridge EM. *Epilepsy and convulsive disorders in children*. NY: McGraw Hill, 1949.
- Brill HM, Golden MJ, Woolf HL, Kalwans AH, Long JS. *Am J Obstet Gynecol* 1951;62:614.
- Brown WE, Bodes RE, Bradbury JT. *Am J Obstet Gynecol* 1950;60:156.
- Browne MJC. *J Obstet Gynecol Brit Emp* 1953;60:142.
- Campbell J, Davidson JWF, Snair WD, Lei HP. *Endocrinology* 1950;46:273.
- Carey HM. *J Obstet Gynecol Brit Emp* 1952;59:67.
- Carter FS, Eastman JL. *J. Indiana MA* 1952;44:369.
- Castelazo AL. *Afecciones tóco-ginecológicas. Terapéutica clínica*. Mario Rebolledo Lara. Fco. Méndez Oteo, México, 1952.
- Castelazo AL, REYES CL. 2º Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia, 1955.
- Caton WL, Boby CC, Reid DE, Gibson JG. *Am J Obstet Gynecol* 1949;57:371.
- Cossutta A. *Minerva Ginec.* 1953;5:29.
- Crawford M. *J Obstet Gynecol Brit Emp* 1941;48:60.
- Chapman ER, Strozier WE y Magee RA. *Am J Obstet Gynecol* 1954;68:1109.
- Chart JJ, Shipley EG, Gordon ES. *Proc Soc Exper Biol Med* 1951;78:244.
- Chesley LC. *Med Clin North Am* 1951;35:3.
- De Álvarez R. *Am J Obstet Gynecol* 1950;60:1051.
- De Álvarez RR, Richards DF. *Am J Obstet Gynecol* 1952;63:1263.
- Dewar JB, Morris WIC. *J Obstet Gynecol Brit Emp* 1947;54:417.
- Dexter L, Weiss S. *Preeclamptic and eclamptic toxemia of pregnancy*. Boston: Little, 1941.
- Dexter L, Haynes FW, Siebel RE. *Am J Physiol* 1947;150:198.
- Dieckmann WJ. *Am J Obstet Gynecol* 1936;32:927.
- Dieckmann WJ. *J Clin Invest* 1948;27:283.
- Dieckmann WJ, Seski AG, Mc Cartney CP, Smitter RC, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1949;58:1014.
- Dieckmann WJ. *Toxaemias of pregnancy*. Phil: Blakiston, 1950.
- Dieckmann WJ. *The etiology of toxemia of pregnancy*. Transactions Fifth Am. Congress Obstet and Gynecol. St. Louis: Mosby, 1952.
- Dieckmann WJ. *The toxemias of pregnancy*. St. Louis: Mosby, 1952.
- Dock. *Tr Ass Am Phys* 1946;59:282.
- Dock. *Am Heart J* 1950;40:638.
- Dock. *New York State J Med* 1953;53:75.
- Donnelly JF. *Am J Obstet Gynecol* 1954;68:134.
- Dorsett L. *Am J Obstet Gynecol* 1930;19:709.
- Douglass LH, Linn RJ. *Am J Obstet Gynecol* 1942;53:844.
- Eastman NJ. *Williams Obstetrics*. 10ª ed. NY: Appleton Century Grays. 1950.
- Ezes H. *Bruxelles Med* 1948;28:1987.
- Finnerty F. *New England J Med* 1952;16:246.
- Fishberg O. *Hypertension and nephritis*. 5ª ed. Phil: Lea y Febiger, 1954.
- Folbes, Arrowood. Cit. Dieckmann. Ref. 37.
- Fosdich LS, Hanson HL. *Dental cosmos*. 1931;73:1082.
- Franklin KJ. *Brit J* 1951;1:1343,1410,1436.
- Franklin KJ. *Lancet* 1952;11:1141.
- Friedman MM, Goodfriend MJ, Berlin PF, Goldstein T. *Am J Obstet Gynecol* 1950;61:609.
- Gamble. *Bull. John's Hopkins Hosp.* 1937;61:151.
- Gelmholtz. *J Pediatr* 1933;3:114.
- Golden A, Dexter L, Weiss S. *Arch Intern Med* 1943;72:301.
- Govan TD. *J Obstet Gynecol Brit Emp* 1951;58:217.
- Gorham. *Ann Int Med* 1947;27:575.
- Grasset J, Laborit H, Malmas Y, Gautier R, Gregoire M. *Bull. Fed Soc Gyn at d'Obst* 1953;5:89.
- Graubard DJ, Peterson MG. *Clinical uses of intravenous procaine*. Springfield, Ill: Charles C. Thomas Pub, 1950.
- Grollman A, Muirhead EE, Vanatta J. *Am J Physiol* 1949;157:21.
- Hallum AV. *Arch Opht* 1947;37:472.
- Hamburger J. Cit. Shopian. Ref. 135.
- Hamilton HH. *Edinburg Med J* 1950;57:1.
- Hamilton HH. *J Obstet Gynecol Brit Emp* 1951;58:977.
- Hamilton HH. *Am J Obstet Gynecol* 1953;65:503.
- Harkins JE. *Tex St J Med* 1945;41:143.
- Hatcher RA, Eggleston CA. *J Pharmacol and Exper Therap* 1916;8:385.

68. Haynes FW, Dexter L, Seibel RE. *Am J Physiol* 1947;150:198.
69. Helme, Cronic. Cit. Dieckmann. Ref. 37.
70. Hilgenberg FC. *Zentralblatt F Gynac* 1932;56:3006.
71. Hoff EG, Kell JF., Hastings N, Sholes DM, Gray EH. *J Neurophysiol* 1951;14:317.
72. Hugenard P. *Anest et Analg* 1951;8:5.
73. Hugenard P. *Anest et Analg* 1952;9:240.
74. Hugenard P. *Anest et Analg* 1953;10:16.
75. Hutchenson. *Am J Obstet Gynecol* 1955;67:32.
76. Jones W. *Am J Obstet Gynecol* 1951;62:387.
77. Jordan W. *Am J Obstet Gynecol* 1954;68:618.
78. Kaltreider NL, Mennely GR. *J Clin Invest* 1940;19:627.
79. Kawakami H, Yogo E, Imati Y. *Jap J Obstet Gynecol* 1938;21:279.
80. Kempner W. *Ann Intern Med* 1949;31:821.
81. Kennedy R, Lawrence R, Miller D. *J Obstet Gynecol Brit Emp* 1950;57:17,960.
82. Kraushaar OF, Bradbury JT, Wang YK, Brown WE. *Am J Obstet Gynecol* 1949;57:302.
83. Krupp PJ, Farris C, Pierce CF, Jacobs A. *Am J Obstet Gynecol* 1954;68:1118.
84. Laborit H. *La Press Médicale* 1950;23:15.
85. Laborit H. *L'anesthésie facilitée par les synergies médicamenteuses*. Paris: Masson, 1951.
86. Laborit H, Hugenard P. *J Chir* 1951;67:631.
87. Laborit H. *Resistance et soumission en physiobiologie*. Paris: Masson, 1954.
88. Laborit H. *La Press Médicale*. 7 feb. 1952.
89. Laborit H, Hugenard P. *Pratique de l'hibernothérapie*. Paris: Masson, 1954.
90. Lindberg y col. *Arch Intern Med* 1933;63:907.
91. Lancis EM, Hortenstine JC. *Physiol Rev* 1950;30:1.
92. Lassner J. *Anest et Analg* 1952;9:226.
93. Laviertes PH, D'Esopo LB, Harrison HE. *J Clin Invest* 1935;14:251.
94. Lazard EM, Irwing JC, Vruwink J. *Am J Obstet Gynecol* 1926;12:104.
95. Lima MI. *Acta Med Hidalguense* 1951;5:138.
96. Luisi M. *Riv Ital di Ginec.* 1937;20:573.
97. Lund PG. *Anaesthesiology* 1951;12:693.
98. Margulis RR, Holdgkinson CP, Rattan WC, Jewel JS. *Am J Obstet Gynecol* 1954;67:1237.
99. Mauzy CH. *Am J Obstet Gynecol* 1955;69:592.
100. McCall M. *Am J Obstet Gynecol* 1953;66:1015.
101. McElrath P, Ware H, Winn W, Schelin E. *Am J Obstet Gynecol* 1949;68:1084.
102. McLennan CE, Corey DL. *Am J Obstet Gynecol* 1950;59:662.
103. Mellmann E. *J Clin Invest* 1952;31:649.
104. Mengert WR, Hermes RL. *J Mo Med Ass* 1948;45:643.
105. Mengert WF, Jennett RJ, Brown WW. *Am J Obstet Gynecol* 1949;57:97.
106. Merritt H, Brenner C. *Bull. New York Acad Med* 1947;23:292.
107. Moore H, Jessop JE, O' Donovan DK, Barry AP, et al. *Brit Med J* 1951;1:841.
108. Moracci E. *Obstet y Ginecol Lat Am* 1954;12:539.
109. Morris N. *Lancet feb.* 14, 1953;1.
110. Moser G. *Meetings of Am. Fed. Research. Nov.*, 1952.
111. Mussey RD, Hunt AB, Sluder FS. *Am J Obstet Gynecol* 1945;45:224.
112. Mylon E, Freedman LR. *Am Heart J* 1949;38:509.
113. Odell, Hansen, Novelty, Ralston. *Am J Obstet Gynecol* 1951;62:121.
114. Ogden E, Hildebrand GJ, Pace EW. *Proc Soc Exper Biol* 1940;43:49.
115. Page IH, Corcoran AC. *Experimental renal Hypertension*. Springfield: Charles C Thomas, 1948.
116. Page EW. *The hypertensive disorders of pregnancy*. Springfield: Charles C Thomas, 1953.
117. Parker JC, Roberts LW. *Am J Obstet Gynecol* 1954;68:518.
118. Pastore JB. *Am J Obstet Gynecol* 1936;32:859.
119. Rakieten N, Himwich HE, Du Bois DJ. *Pharmacol Exper Terap* 1934;52:437.
120. Ray GB, Thomas CI, Strong JE. *J Clin Invest* 1933;12:1051.
121. Riven SS, Pocock DS. *Am J Med Feb.*, 1953.
122. Rodríguez López MB. *Obstet y Ginecol Lat Am* 1948;6:44.
123. Rosembaum M, Maltby G. *Arch Neurol Psichiat* 1943;49:204.
124. Rouchy R, Creze J. *Ouest Med* 1953;1:10.
125. Sánchez HJA. *Asoc Mex Ginecol y Obstet* 1954.
126. Schemm. *Ann Int Med* 1942;17:592.
127. Schemm. *Ann Int Med* 1944;21:937.
128. Schemm. *Ann Int Med* 1949;30:92.
129. Schwartz OH, Dieckmann WJ. Cit. Dieckmann. Ref. 37.
130. Serwer A. *J Int Coll Surgeons* 1954;21:630.
131. Sheldon CP. *J Clin Invest* 1939;18:157.
132. Sherman R. *Am J Obstet Gynecol* 1954;67:1074.
133. Skajaa K. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1929;8:371.
134. Smith HW. *The kidney*, New York: Oxford University Press, 1951.
135. Sophian J. *Toxaemias of pregnancy*. Londres: Butterworth, 1953.
136. Spillman R. *Am J Obstet Gynecol* 1922;4:568.
137. Steward y Rouke. *J Clin Invest* 1942;21:197.
138. Tell HM. Cit. Dieckmann. Ref. 37.
139. Titus P. *The management of obstetrics difficulties*. 3ª ed. St. Louis: Mosby, 1945.
140. Werko L, Brody S. *J Obstet Gynecol Brit Emp* 1953;60:180.
141. Whitacre FE, Loeb WM, Chin H. *JAMA* 1947;133:445.
142. Whitacre FE, Hingson R, Turner H. *South Med J* 1948;41:920.
143. White R. *Edinburg Med J* 1950;57:14.
144. Wilkins RW. *Ann Int Med* 1952;37:1144.
145. Wolf R. *Am J Physiol* 1945;143:567.