

Fisiopatología de la preeclampsia ¿Qué hay de nuevo?

Dr. Jorge Cerdá , Dr. Juan C. Pereyra Basile*

El desconocimiento de la etiología de la pre-eclampsia continúa siendo el principal obstáculo para su diagnóstico temprano y tratamiento correcto.

Se efectúa una concisa revisión de las últimas investigaciones sobre los factores fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo de la pre-eclampsia.

A modo de recordatorio se resumen en primer término los aspectos fisiológicos del embarazo normal.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL EMBARAZO NORMAL

El embarazo normal se acompaña de importantes cambios fisiológicos: hormonales, electrolíticos, metabólicos, hemodinámicos, etc. En el riñón, principal regulador del medio interno, las distintas funciones se modifican ajustándose a las nuevas condiciones fisiológicas. Nos referiremos a algunos de estos cambios.

HEMODINAMIA RENAL

El filtrado glomerular (FG) y el flujo plasmático renal efectivo (FPRE) muestran un gran aumento durante la gestación (30 a 50%).

La depuración de creatinina aumenta desde las primeras semanas.

Algunos autores sostienen que el aumento del FG y FPRE durante el 2o. trimestre del embarazo, disminuye lentamente hasta el final del mismo. Según otros autores, estos cambios son inducidos por la postura; realizando medidas de FG y FPRE en posición decúbito lateral izquierdo hasta la finalización del embarazo dicho descenso no se comprobaría.

La razón por la cual el FPRE aumenta durante la gestación no está aclarada. Se ha postulado que se debería a los cambios cardiovasculares y endócrinos; dentro de estos, al aumento de los niveles circulantes de aldosterona, DOCA, progesterona, cortisol, PTH, así como de lactógenos placentarios y gonadotropina coriónica.

Si bien estos aumentos pueden producir cambios hemodinámicos renales, no serían suficientes para explicar el efecto tan prolongado durante la gestación.

PALABRAS CLAVE:

Preeclampsia - fisiopatología
Hipertensión - etiología
Complicaciones del embarazo

(*) Servicio de Nefrología de "Casa de Galicia"

El aumento del FG tiene importantes consecuencias. La producción de creatinina es normal durante el embarazo y su depuración plasmática aumenta; ello lleva a una disminución de los niveles séricos. La creatininemia es un 30 a 40% menor que en la mujer no embarazada. **Por lo tanto valores considerados normales para una mujer no embarazada, pueden indicar una disminución de la función renal durante el embarazo.** Concentraciones de creatinina sérica que excedan los 0,8 mg% deben alertar al clínico y justifican una vigilancia más estrecha de la función renal. Cambios similares ocurren con los niveles séricos de urea.

Función tubular en el embarazo

Acido úrico. La producción de ácido úrico permanece inalterada, pero la mujer embarazada excreta más uratos que la no embarazada. La depuración de ácido úrico durante el embarazo se duplica, disminuyendo los niveles séricos a la mitad. **En una mujer no embarazada la uricemia normal es de 4 a 6 mg%; durante el embarazo normal, estos niveles descienden (2,5 a 4 mg%).**

Glucosa. La glucosuria es atribuida al aumento del FG, causante de una carga aumentada de glucosa, que sobrepasa el transporte tubular máximo (TM).

Ultimamente se han señalado cambios en el TM y alteraciones de la curva de titulación de la glucosa (despliegamiento exagerado) durante la gestación.

Aminoácidos. La excreción global de aminoácidos está aumentada, pero no la de cada uno de ellos. (La histidina se utilizó para detectar embarazo y fue relacionada en el pasado con la Pre-eclampsia). **La excreción de aminoácidos puede llegar a 2 g/día; este debe ser un factor a tener en cuenta en embarazadas que no ingieren una adecuada cantidad de proteínas.**

Equilibrio ácido-base. Durante el embarazo se encuentra una alcalosis leve de origen respiratorio. Dado que las mujeres embarazadas hiperventilan, los niveles de pCO₂ (n = 39 torr), descienden durante el embarazo a 31 torr. La capacidad renal para la eliminación de protones, permanece inalterada.

Potasio. Durante el embarazo se retienen aproximadamente 350 mEq de potasio, que pasan a los tejidos del feto, mamas, útero y placenta.

HOMEOSTASIS DEL VOLUMEN

Existe durante el embarazo un aumento del contenido de agua y sodio corporales. El aumento de contenido de agua corporal, responsable de la hemodilución o de la expansión de volumen, es de 6 a 8 litros.

Una parte está en el huevo y membranas y otra en el

espacio extracelular materno. Este aumento del agua se acompaña de un aumento en el capital sódico total, de aproximadamente 500 a 900 mEq.

La osmolaridad está habitualmente 5 a 10 mOsm por debajo de los niveles previos del embarazo, lo que implica una adaptación en los mecanismos neuro-endócrinos hipotalámicos que reconocen como normales estos niveles de osmolaridad. Cada vez que existen variaciones en la osmolaridad de más o menos 2%, la mujer será capaz de diluir o concentrar la orina para mantener este valor medio normal. Esta capacidad de concentrar o diluir la orina depende del FPRE; lo que varíe éste, variará esta función; el decúbito lateral izquierdo aumenta esta capacidad.

PRESION ARTERIAL DURANTE LA GESTACION NORMAL

Los valores de presión arterial media disminuyen tempranamente durante el embarazo, siendo por la mitad del mismo 10 a 15 mmHg más bajos que en el postparto. Los valores de PA se elevan hasta acercarse a los del pre-embarazo, cerca del término.

La PA es directamente proporcional al gasto cardíaco y a las resistencias periféricas. Durante el embarazo existe un aumento del gasto cardíaco, razón por la cual, para lograr una disminución de la PA, debe existir una franca disminución de las resistencias periféricas. Se cree que la causa de la disminución de las resistencias periféricas, es una disminución en la capacidad de respuesta a la angiotensina II y otras aminas vasopresoras. Esta refractariedad es consecuencia de una falta de respuesta del músculo liso vascular más que a una modificación del volumen plasmático o de la concentración de angiotensina II plasmática. El mecanismo que controla la refractariedad vascular involucra la acción local de prostaglandinas, modulado por una sustancia de origen placentario (Progestina) y mediada por el sistema AMP-AMP cíclico. El aumento del AMP cíclico intra-miosítico conduce a una secuestación de Ca⁺⁺ en la membrana celular. La resultante concentración de calcio intracelular, promueve la relajación muscular.

FISIOPATOLOGIA DE LA PRE-ECLAMPSIA: ¿QUE HAY DE NUEVO?

Una breve enumeración de las modificaciones morfológicas y funcionales observadas en la homeostasis circulatoria, renal y de los líquidos corporales en el embarazo preeclámptico incluye, como es conocido (1-8): hipertensión arterial; modificaciones en el sistema renina-angiotensina; cambios en el sistema nervioso autónomo-catecolaminas, prostaglandinas, prolactina y otras sustancias presoras; trastornos de la coagulación y de la función hepática; modificacio-

nes en el metabolismo mineral, especialmente del sodio, calcio y —más recientemente— magnesio y otros minerales. De todas ellas, mencionaremos brevemente algunos hallazgos recientes que podríán arrojar mayor claridad en la comprensión de la fisiopatología y sus consecuencias terapéuticas.

HIPERTENSION ARTERIAL

El incremento tensional de la pre-eclampsia es usualmente tardío (1, 7). Sin embargo, la presión arterial hacia la mitad del embarazo, aunque normal, tiende a ser más elevada en muchas de las embarazadas que más tarde han de desarrollar pre-eclampsia (1, 2). Aquellas que demuestran niveles diastólicos hacia la mitad del embarazo de 70 mmHg o mayores, suelen desarrollar hipertensión cerca del término. Por otra parte, esas pacientes parecen pertenecer a una de dos poblaciones: aquellas que son reales o potenciales hipertensas crónicas, o grávidas destinadas a desarrollar pre-eclampsia cuyo tono vascular periférico se halla inapropiadamente elevado desde etapas muy precoces del embarazo. Cualquiera que sea el nivel tensional, sin embargo, el grado de reducción de la perfusión placentaria no parece relacionarse con la intensidad de la hipertensión (7). El control medicamentoso de la hipertensión puede dar sensación de falsa seguridad, en un trastorno que implica, más que hipertensión pura, significativos trastornos isquémicos feto-maternos (9). Los fármacos antihipertensivos son útiles en la pre-eclampsia para reducir el riesgo materno directamente vinculado a la hipertensión arterial. No es esperable, en cambio, que esos fármacos afecten la evolución de la pre-eclampsia ni que traten las otras complicaciones de esa enfermedad (9, 10).

La mujer preecláptica muestra, por otra parte, inversión en el ritmo nictameral de la presión arterial, esto es: ascenso matinal y descenso nocturno. En la pre-eclampsia, la magnitud de la variación disminuye y —en algunos casos— el ritmo se invierte (1). El tratamiento de la hipertensión debe anticipar el incremento nocturno mediante un plan variable, con dosis mayores en la noche (11).

La presión arterial suele normalizarse rápidamente postparto, pero entre 10 y 20% de las pacientes manifiestan hipertensión durante el puerperio, en algunos casos por primera vez (1, 2).

Sistema renina-angiotensina

La hipertensión durante el embarazo es típicamente lábil debido a la intensa sensibilidad vascular a los péptidos presores endógenos y a las aminas presoras (1, 7). Mientras que las grávidas normales son muy resistentes a los efectos presores de la infusión de angiotensina II, aquellas destinadas a desarrollar pre-eclampsia manifiestan incrementada sensibilidad va-

rios meses antes de mostrar signos clínicos de la enfermedad (7). Hechos similares se observan en las hipertensas esenciales que más tarde desarrollan pre-eclampsia. A pesar que la literatura muestra variabilidad en cuanto a los niveles de renina, angiotensina y actividad de renina en la mujer preecláptica (12-14), los niveles absolutos de esas sustancias son probablemente irrelevantes, dada la exquisita sensibilidad vascular a la angiotensina II.

Otro aspecto interesante de la sensibilidad vascular alterada en la pre-eclampsia es el desarrollo de una respuesta presora en posición supina muchas semanas antes de manifestar hipertensión franca. Este fenómeno es la base del "roll-over" test, que puede ser utilizado entre las 28 y 32 semanas; su confiabilidad, sin embargo, es discutida (1).

Catecolaminas, prostaglandinas, prolactina, otras sustancias presoras

Los niveles urinarios así como tisulares uterinos de noradrenalina aumentan, del mismo modo que sus efectos presores; la excreción de dopamina permanece inalterada. Los datos referentes a la noradrenalina plasmática son conflictivos (1).

El concepto de que durante la gestación normal se requiere un incremento en la producción de prostaglandinas para contrarrestar la acción vasoconstrictora de la angiotensina II, cuyos niveles se hayan elevados, ha llevado a formular la hipótesis que la pre-eclampsia podría deberse a deficiencia —absoluta o relativa— en la producción de prostaglandinas (1, 2, 15-17). La investigación más reciente está enfocada primordialmente al metabolismo de los tromboxanos y la prostaciclina, en tanto que esos eicosanoides muestran papeles opuestos en el mantenimiento del tono vascular. Se ha descrito disminución en los niveles circulantes, vasculares, placentarios y en la excreción de PGE₂ y PGI₂ y sus metabolitos en mujeres preeclápticas. Por otra parte, se han iniciado estudios destinados a evaluar el valor terapéutico de las prostaglandinas vasodilatadoras o sus precursores, así como de los inhibidores de la síntesis de tromboxanos (17).

Se ha demostrado que la prolactina antagoniza los efectos presores de otras sustancias circulantes, pero los niveles de esta hormona en la pre-eclampsia son variables. La literatura abunda en referencias a "sustancias presoras desconocidas", dado que el plasma de mujeres con pre-eclampsia posee propiedades hipertensógenas en no-embarazadas (1, 2, 18). Sin embargo, muchas de esas comunicaciones esperan confirmación. Finalmente, las enzimas vinculadas al transporte de membrana han sido implicadas en la génesis de la hipertensión esencial. Actualmente están en curso estudios de evaluación de su papel en la pre-eclampsia (12).

Defectos de la coagulación y anomalías en la función hepática

Existe considerable controversia respecto a la incidencia y significado de las anomalías de la coagulación en la pre-eclampsia (19, 20).

La presencia de coagulación intravascular diseminada en mujeres preeclámpicas, junto con plaquetopenia y disminución del nivel plasmático de Antitrombina III, han llevado a concluir que los cambios en la coagulación y hemostasis desempeñan un papel significativo en la patogenia de la enfermedad (21). En general las anomalías en la coagulación son más fácilmente demostrables en grávidas con pre-eclampsia severa. Es posible que los trastornos de la coagulación y la deficiencia en la producción de prostaglandinas estén estrechamente vinculadas, dado que la coagulación y hemostasis normales dependen de un delicado balance entre la producción endotelial de prostaciclina y plaquetaria de tromboxanos (17). Por otra parte, varios investigadores han demostrado la presencia invariable de fibrina o material fibrinosímil en el glomérulo renal, lo que ha llevado a sugerir que esas sustancias serían las determinantes de la lesión (1, 2).

Por el contrario, varios estudios no han logrado demostrar anomalías en la coagulación de embarazadas preeclámpicas. Por otra parte, en el desprendimiento placentario, un síndrome obstétrico que puede asociarse con marcada coagulación intravascular, la hipertensión y demás manifestaciones de la pre-eclampsia suelen estar ausentes (1).

La pre-eclampsia puede afectar la función hepática, aunque es debatido si existen lesiones hepáticas específicas de la pre-eclampsia (2). Las manifestaciones de compromiso hepatocítico incluyen elevación del nivel plasmático de transaminasas y deshidrogenasa láctica, usualmente de grado moderado. Sin embargo, existe una variante de pre-eclampsia en la que las pacientes presentan signos de disfunción hepática severa, asociados a cambios marcados en la coagulación y, a menudo, proteinuria con falla renal. Los niveles de transaminasas frecuentemente superan 1000 a 2000 UI y pueden asociarse con hiperbilirrubinemia. Las plaquetas se hallan con frecuencia por debajo de $40.000/\text{mm}^3$, y se puede demostrar la existencia de anemia hemolítica microangiopática en el extendido de sangre periférica. Esta forma poco común de pre-eclampsia es potencialmente mortal, y constituye una emergencia médica. Afortunadamente, sin embargo, la mortalidad no supera —habitualmente— el 10% si se provee el cuidado adecuado y las anomalías suelen corregirse entre 48 horas y 1 semana después de la evacuación uterina (1, 2).

Calcio, sodio y otros minerales

En la pre-eclampsia, la capacidad de excretar sodio

está usualmente deprimida. Sin embargo, el grado de depresión varía y en la práctica las pacientes con pre-eclampsia suelen tolerar dietas con contenido sódico mayor de 100 mEq/día (1, 2, 18). Si reciben diuréticos o se las somete a rígida restricción salina manifiestan signos de depleción salina. La pre-eclampsia puede producirse en ausencia de signos de retención hidrosalina, y esas formas suelen ser más severas. Además, aún cuando existe edema, el volumen plasmático —comparado con la gestación normal— está disminuido, y existe hemoconcentración (1, 3-7, 18, 22-28).

La disminución del volumen plasmático acompañado de retención salina constituye la base de la principal controversia en el manejo terapéutico de la pre-eclampsia. Algunos autores (1, 7, 27), que consideran que la disminución del volumen plasmático es un hecho primario responsable de la hipertensión (la hipoperfusión placentaria podría inducir la liberación de sustancias presoras desde el útero, o la hipovolemia relativa podría determinar excesiva, en lugar de compensadora, secreción de catecolaminas), evitan los diuréticos (29) y aún recomiendan expansión del volumen extracelular (10, 30), una actitud rechazada por los expertos tradicionales en hipertensión. Estos últimos (31, 32) creen que la disminución de volumen es secundaria a la vasoconstricción, y basados en la relación presión-natriuresis, abogan por el uso de diuréticos junto con vasodilatadores y sostienen que el tratamiento con expansores de volumen es peligroso y puede llevar a la agravación de la hipertensión y edema pulmonar.

Los datos de la literatura favorecen actualmente el primer encare del problema, dado que parecería que el hecho inicial en el desarrollo de la pre-eclampsia es la contracción del volumen plasmático. Además, tanto la presión venosa central como la presión capilar pulmonar son bajas, y la primera varía inversamente con la severidad de la enfermedad (27).

Tanto en la hipertensión humana como experimental se han observado trastornos en la homeostasis mineral (33, 34). A este respecto, es interesante que también la hipertensión gravídica parece inversamente correlacionada con el ingreso dietético de calcio en ciertas poblaciones (33, 34). Por otra parte, la sobrecarga de calcio disminuye la presión arterial en grávidas normales, y la privación de calcio incrementa la presión arterial en ratas grávidas (1, 34). Recientemente, el cadmio ha sido implicado en la génesis de la hipertensión gravídica (35), basado en el hecho que la gravidez constituye una situación de deficiencia de zinc, y que, por otra parte, el zinc compete normalmente con el cadmio evitando las manifestaciones de toxicidad de este último: hipertensión, proteinuria, edema. Finalmente, publicaciones recientes han señalado que la deficiencia de magnesio desempeña un cierto rol en la pre-eclampsia (34). La integración de los hechos conocidos respecto a la deficiencia de magnesio con la patogénesis de

la pre-eclampsia ha llevado a concebir un modelo basado en este mecanismo. Esta última hipótesis es particularmente interesante en vista del amplio uso del sulfato de magnesio en la pre-eclampsia; por otra parte, el tratamiento con sulfato de magnesio influye en la homeostasis del calcio (34).

CAMBIOS FUNCIONALES RENALES

Tanto el flujo sanguíneo renal como el volumen de filtrado glomerular disminuyen en la pre-eclampsia (1-3, 6, 7, 18, 22, 26).

La disminución del volumen de filtrado glomerular es de alrededor del 25% en casos moderados, de modo que a pesar de la existencia de evidencias morfológicas de isquemia y obliteración del espacio urinario, el volumen de filtración glomerular de pacientes preeclámplicas a menudo mantiene valores por encima de los correspondientes a la mujer no grávida; esa disminución puede no ser apreciada si se desconocen los cambios funcionales del embarazo normal. Debe enfatizarse que si bien la depresión de la función renal en la pre-eclampsia es usualmente mínima o moderada, y se corrige rápidamente luego del parto, ocasionalmente las pacientes evolucionan hacia la insuficiencia renal aguda, especialmente cuando el problema se deja librado a su evolución espontánea (1, 2, 18).

El clearance del ácido úrico también disminuye en la pre-eclampsia, determinando incremento en la concentración plasmática de ese soluto (valores en exceso de 4.5 mg/dl son anormales durante el embarazo). La disminución del clearance de urato puede preceder y ser más severa que la disminución del volumen de filtración glomerular, de modo que la relación de clearances urato/creatinina también disminuye. Por otra parte, el grado de hiperuricemia se correlaciona directamente con el grado de hipovolemia, e indirectamente con el incremento de la actividad plasmática de renina. Altos niveles de urato también se correlacionan con la severidad de la lesión preeclámptica renal así como mal pronóstico fetal (1, 2, 18).

Durante la pre-eclampsia casi siempre se observa proteinuria anormal, y el diagnóstico es sospechoso en ausencia de ella, aunque puede ser una característica tardía en la enfermedad. La proteinuria puede ser mínima o severa, es usualmente no selectiva, y su magnitud se correlaciona a grandes rasgos con la severidad de la lesión renal y con mal pronóstico fetal (1, 6, 18, 36, 37).

Correspondencia:

Dr. Juan Carlos Pereyra Basile
Millán 4470
Montevideo - Uruguay

Résumé

La méconnaissance de l'étiologie de la prééclampsie reste toujours le principal obstacle pour son diagnostic précoce et son correct traitement. Les dernières recherches sur les facteurs physiopathologiques au développement de la prééclampsie sont analysées. On résume tout d'abord les aspects physiologiques de la grossesse normale.

Summary

Poor understanding of the etiology of pre-eclampsia is still the main handicap to early diagnosis and correct treatment.

A brief review is carried out of the latest investigations regarding the physiopathologic factors involved in the development of pre-eclampsia.

Also briefly dealt with are the physiologic features of normal pregnancy.

Bibliografía

1. **LINDHEIMER, MD; KATZ, AK:** The Kidney in Pregnancy. In: Brenner, BM; Rector, FC; eds. The kidney, 3er. ed. Philadelphia, Saunders, 1986; 2: 1253.
2. **LINDHEIMER, MD; KATZ, AK:** Hypertension in Pregnancy. N. Engl. J. Med., 1985; 313: 675-80.
3. **GALLERY, ED:** Hypertension in Pregnant Women. Med. J. Aust., 1985; 143: 23-7.
4. **CHESLEY, LC:** Diagnosis of Preeclampsia. Obstet Gynecol., 1985; 65: 423-5.
5. **REDMAN, CW:** The Definition of Preeclampsia. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1984; 169(suppl): 7-14.
6. **DAVISON, TM:** Renal Hemodynamics and Volume Homeostasis in Pregnancy. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1984; 169(suppl): 15-27.
7. **LUBBE, WF:** Hypertension in Pregnancy; pathophysiology and Management. Drugs, 1984; 28 (2): 170-88.
8. **HEINMINKI, E:** Diuretics in Pregnancy: A Case Study of A. Worthless Therapy. Soc. Sci. Med., 1984; 18 (12): 1011-8.

9. **BARRON, WM; LINDHEIMER, MD:** Renal Sodium and Water Handling in Pregnancy. *Obstet. Gynecol. Annu.*, 1984; 13: 35-69.
10. **WHITE, WB:** Management of Hypertension During Lactation. *Hypertension*, 1984; 6: 297-300.
11. **GALLERY, ED:** Pregnancy-Associated Hypertension-Interrelationships of Volume and Blood Pressure Changes. *Clin. Exp. Hypert.*, 1982; 1: 39-47.
12. **WORLEY, RJ:** Pathophysiology of Pregnancy; Induced Hypertension. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1984; 27: 821.
13. **DE VOE, SJ; O'SHAUGHNESSY, R:** Clinical Manifestations and Diagnosis of Pregnancy-Induced Hypertension. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1984; 27: 836.
14. **LINDHEIMER, MD; KATZ, AI:** Pathophysiology of Preeclampsia. *Anu. Rev. Med.*, 1981; 32: 273.
15. **GANT, NF; WORLEY, RJ:** Hypertension in Pregnancy. *Concepts and Management*, New York. Appleton, 1980.
16. **SULLIVAN, JM:** The Hypertensive Diseases of Pregnancy and Their Management. *Adv. Intl. Med.*, 1982; 27: 407-433.
17. **RUBIN, PC:** Beta Blockers in Pregnancy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1984; 44: 86.
18. **REDMAN, CW:** Treatment of Hypertension in Pregnancy. *Kidney Int.*, 1980; 18: 267-278.
19. **NASJLETTI, A; BAER, PG:** Prostaglandins, Renin-Angiotensin System and Hypertension. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.*, 1985; 13: 171-8.
20. **KARLBERG, BE; WICHMAN, K:** Hypertension in Pregnancy. Prostaglandins, Kinins and Kallikrein. *Scand. J. Lab. Clin. Invest.*, 1984; 44(suppl): 39.
21. **PERICO, N; SCHEPPATI, A:** Prostacyclin and Renal Diseases. *Clin. Nephrol.*, 1982; 18: 111-119.
22. **YLIKORKALA, O; MAKILA VM:** Prostacyclin and Thromboxane in Gynecology and Obstetrics. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985; 152: 318-29.
23. **GRAEFF, H; VON HUGO, R; SCHROCK, R:** Recent Aspects of Hemostasis, Hematology and Hemorheology and Preeclampsia - Eclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1984; 17: 91-102.
24. **GIBSON, B; HUNTER, D et al:** Thrombocytopenia in Preeclampsia and Eclampsia. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1982; 8: 234-47.
25. **WEENINK, GH; TEN, C:** Hypertensive Disorders. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1985; 28: 37.
26. **ASSALI, N; VAUGHN, DC:** Blood Volume in Preeclampsia: Fantasy and Reality. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977; 129: 355.
27. **FERRIS, TF:** How Should Hypertension During Pregnancy Be Managed?; An Internist's Approach. *Med. Clin. North. Am.*, 1984; 68: 491-503.
28. **REDMAN, CW:** The Management of Hypertension in Pregnancy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1984; 169 (suppl): 61-72.
29. **GROENENDIJK, R; TRIMBOS, JBMJ; WALLENBERG HCS:** Hemodynamic Measurements in Preeclampsia: Preliminary Observations. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1984; 150: 232.
30. **LINDBERG, BS:** Diuretics in Pregnancy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1984; 44 (Suppl) 83.
31. **PATTERSON, WB:** Calcium Deficiency as the Prime Cause of Hypertension in Pregnancy: A Hypothesis. *Asia-Oceania J. Obstet. Gynecol.*, 1984; 10: 485-98.
32. **CHISOLM, JC; HANDORF, CR:** Zinc, Cadmium, Metallothionein and Progesterone: Do They Participate in the Etiology of Pregnancy-Induced Hypertension? *Med. Hypotheses*, 1985; 17: 231-42.
33. **PITKIN, RM:** Calcium Metabolism in Pregnancy and the Perinatal Period: A Review. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985; 151: 99-109.
34. **CUNNINGHAM, FG; PRITCHARD, JA:** How Should Hypertension During Pregnancy Be Managed: Experience at Parkland Memorial Hospital. *Med. Clin. North. Am.*, 1984; 68: 505-26.
35. **GORDON, DB:** The Role of Renin Substrate in Hypertension. *Hypertension*, 1983; 5: 353-62.
36. **CARR, BR; GANT, NF:** The Endocrinology of Pregnancy-Induced Hypertension. *Clin. Perinatol.*, 1983; 10: 737-61.
37. **RASMUSSEN, K; BAZOFTE, E; PEDRESEN, T:** Volume expansion as treatment of severe preeclampsia. *Scand. J. Clin. Invest.*, 1984; 44; (Suppl): 79.