

PREECLAMPSIA: ENFOQUE Y PERSPECTIVA.

Peter Stain Vargas Manrique.^{a,1,*}, Jonathan Alexander Siabato Barrios^b, Juan Sebastián Castro Guerrero^c, Carlos Ernesto Morales^d

^a Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Escuela de Medicina; Tunja - Boyacá, Colombia. ID Orcid: 0000-0002-9855-9739
e-mail: peter.vargas@uptc.edu.co

^b Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Escuela de Medicina; médico interno, Tunja - Boyacá, Colombia. e-mail: jonathan.siabato@uptc.edu.co

^c Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Escuela de Medicina; médico interno, Tunja - Boyacá, Colombia. e-mail: juan.castro@uptc.edu.co

^d Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Escuela de Medicina; médico interno, Tunja - Boyacá, Colombia. e-mail: carlos.mr93@hotmail.com

Resumen

La preeclampsia es una alteración hipertensiva asociada a la gestación que se presenta frecuentemente y se asocia, principalmente en países subdesarrollados, con repercusiones materno – fetales como aumento de la morbilidad, parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino. Se cree que su aparición se debe a anomalías en la placentación junto a una respuesta inmune inadecuada, cambios moleculares y factores de crecimiento, junto a restos placentarios que en el sistema circulatorio materno desatan una respuesta inflamatoria traducida en hipertensión arterial materna. Dentro de las principales moléculas implicadas destacan el factor de crecimiento transformante derivado de las vesículas seminales 1, el papel de las células Natural Killer y citoquinas proinflamatorias y sus productos. El objetivo de esta revisión es el de conocer algunos factores moleculares y principios fisiopatológicos implicados en el inicio y progresión de la preeclampsia, con el fin de tener información útil para realizar diagnósticos más tempranos de la enfermedad, que favorezcan el pronóstico y que sean de ayuda para la investigación en biotecnología diagnóstica y terapia médica.

Palabras Clave: Pre eclampsia, Embarazo, Gestación, Riesgo.

1. Introducción

La preeclampsia se definió en 2014 según la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en Embarazo (ISSHP) como hipertensión de novo después de la semana 20 de gestación en combinación con proteinuria mayor que 300mg/día y además disfunción de órganos maternos, disfunción uteroplacentaria y crecimiento fetal restringido (1).

Es la enfermedad que más mortalidad genera en gestantes, y esto aumenta a medida que las condiciones sanitarias de cada país disminuyen. El problema es multifactorial caracterizado por un mal tamizaje y vigilancia de factores de riesgo, un diagnóstico tardío y además en algunas ocasiones un tratamiento inadecuado.(1)

Son muchas las teorías que tratan de explicar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el proceso y daño que ocurren en la preeclampsia, entre los que se encuentra una respuesta vascular anormal a la placentación asociada a resistencia vascular, agregación plaquetaria aumentada, activación de la cascada de coagulación y disfunción endotelial, además del papel que juega actualmente el estudio genético para determinar una explicación del porqué del proceso fisiopatológico.(1)

También se ha reportado que el estrés oxidativo en las etapas iniciales de la gestación puede llevar a la aparición de estas modificaciones anómalas y a la alteración de la concentración plasmática de algunos micronutrientes, como selenio y cobre. Esto se explica por la relación entre mala perfusión placentaria con niveles alterados de antioxidantes y mayor producción pro oxidante que probablemente conduce a estrés oxidativo.(2)

La oxidación espontánea del ácido araquidónico en las membranas fosfolípídicas puede generar hasta 64 isómeros F2 - isoprostanos similares a las prostaglandinas (F2-isoPs), subdivididos en cuatro clases (III, IV, V y VI), los cuales son biomarcadores específicos del estrés oxidativo. El isómero más concen-

* Autor en correspondencia.

Correo electrónico: peter.vargas@uptc.edu.co (Peter Stain Vargas Manrique.)

¹ Sometido : 11/11/2021 Publicado: 19/04/2022.

DOI:10.5281/zenodo.6477676

trado es el 15(R)-PGF_{2a} y el menos concentrado es el iPF_{2a}-IV.

El 8-iso-PGF_{2a}, es un isómero de clase III con efecto vasoconstrictor en pequeños vasos placentarios y miometriales a través del receptor TXA₂ del tromboxano, limita la invasión trofoblástica para aumentar la vasoconstricción dentro de la placenta; es el más estudiado, sin embargo, los isómeros de clase VI (5-iPF_{2a}-VI iPF_{2a}-VI) son mejores predictores de preeclampsia. El TXAS es activado por mayores niveles de peróxidos lipídicos causados por reducción de antioxidantes como glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa, y es la enzima terminal de la vía que participa en la generación de TXA₂, contribuyendo a la vasoconstricción e hipertensión local placentaria de mujeres con preeclampsia.(3)

Tradicionalmente el diagnóstico se ha basado en el aumento de presión arterial y proteinuria, pero actualmente también se puede establecer la patología sin proteinuria, por tal razón la nueva definición divide la preeclampsia en proteinúrica y no proteinúrica.(3)

2. Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura utilizando las bases de datos Medline, Science direct, Embase y Ovid con los criterios de búsqueda: “preeclampsia AND pregnancy AND/OR gestation AND risk”. Se utilizaron artículos publicados durante los últimos 15 años, que incluyeran los términos MeSH: “preeclampsia AND pregnancy AND/OR gestation AND risk” o sus respectivos DeCS en español “preeclampsia, embarazo, gestación, riesgo”.

Se encontraron 307 artículos en Medline, 4979 en Science-direct, 0 en Embase, y 47.581 en Ovid. Se descartaron artículos que no cumplieran con los siguientes criterios: meta análisis, reporte de caso, artículo original o revisiones de tema realizadas según recomendaciones del grupo Cochrane. Se seleccionaron 348 artículos, de los cuales se descartaron 274 que contenían información no relevante para las preguntas de investigación, se resumieron 74 artículos pertinentes a la pregunta de investigación, 12 reportes de caso, 17 artículos originales y 12 artículos de revisión, 10 meta análisis, 23 revisiones sistemáticas.

En este sentido, la información se distribuyó con base en la pregunta de investigación: ¿Cuáles son los determinantes e implicaciones de la preeclampsia teniendo en cuenta su relación con la gestación y riesgos en la mujer?

3. Desarrollo y Discusión

Factores inmunitarios

Durante mucho tiempo se ha establecido que el centro del proceso fisiopatológico de la preeclampsia es la mala placentación, pero ahora es claro que esta no es la causa sino un trastorno aparte que conduce al síndrome materno. Son dos las

teorías que se presentan sobre la pre eclampsia (Ver figura 1).

Los vascularistas que consideran que la isquemia - reperfusión conduce a estrés oxidativo y enfermedad vascular; y por otro lado los inmunólogos quienes explican que la preeclampsia es resultado de una mala adaptación inmune materno - fetal, considerando principalmente una defectuosa placentación que genera una disminución de la perfusión placentaria, hipoxia e isquemia; que finalmente desencadena una respuesta inflamatoria y desde ahí este proceso es modulado por la mayoría de las citoquinas cuya acción sobre el endotelio vascular y músculo liso, coagulación y otras células del sistema inmune conlleva a una disfunción endotelial y finalmente a las manifestaciones clínicas.(4,5)

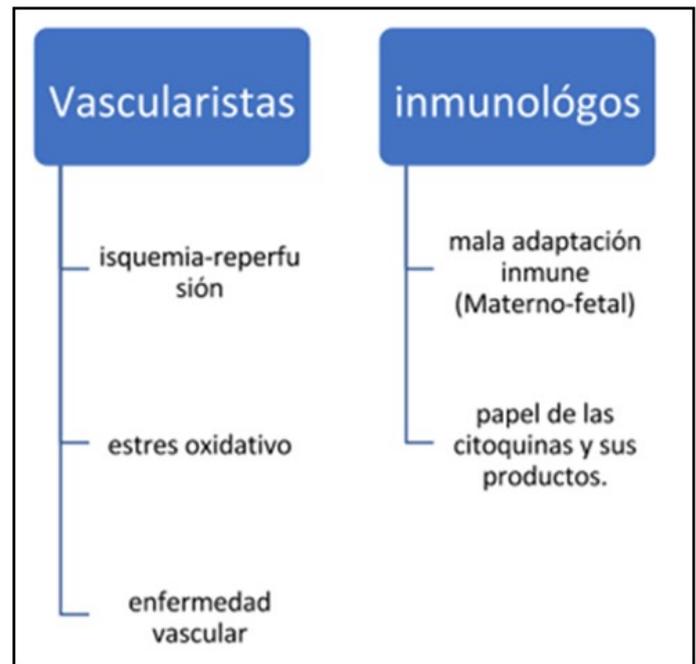


Figura 1: Explicación del proceso fisiopatológico de la preeclampsia según vascularistas e inmunólogos.

Como se observa en la figura 1, algunas teorías que explican el proceso fisiopatológico de la preeclampsia. Por un lado se encuentran los vascularistas que centran su opinión en la relación isquemia-perfusión y por otro, están los inmunólogos y su opinión sobre los procesos del sistema adaptativo y la implantación. (2)

Otros explican que el proceso fisiopatológico empieza desde la deposición del semen en el tracto genital femenino que desencadena eventos moleculares y celulares similares a los vistos en una respuesta inflamatoria.

El factor desencadenante de todo esto, es el factor de crecimiento transformante derivado de las vesículas seminales 1 (TGF1) que inicia una respuesta inflamatoria y una reacción inmunológica tipo 2, donde se ha establecido que la exposición a

los espermatozoides genera una aloinmunización de la mucosa materna.(6)

Los primeros cambios vasculares parecen preceder a la invasión del trofoblasto endovascular, donde los trofoblastos intersticiales y los leucocitos deciduales (especialmente Natural-killer) tienen un papel en la disrupción temprana (1,4).

Estos cambios fisiológicos crean un sistema arteriolar de baja resistencia y ningún control vasomotor materno, lo que permite el aumento sustancial del suministro de sangre al feto en crecimiento. Este grado de hipoxia parece que activa el factor inducible hipoxia-1, que genera aumento de la producción de factores angiogénicos y de crecimiento por los trofoblastos (especialmente los factores de crecimiento de la insulina).(7) (Ver figura 2). (1,4)

El papel de las células Natural Killer se basa en la afección de la invasión del trofoblasto como cambios vasculares en el lecho placentario materno y producen varias citoquinas implicadas en la angiogénesis y la estabilidad vascular (incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento placentario (PIGF) y la angiopoyetina 2) (8,9). Las células Natural Killer funcionan mediante la muerte celular o mediante la producción de citoquinas, expresan receptores inhibidores y activadores asesinos que reconocen las moléculas HLA clase – 1.5.

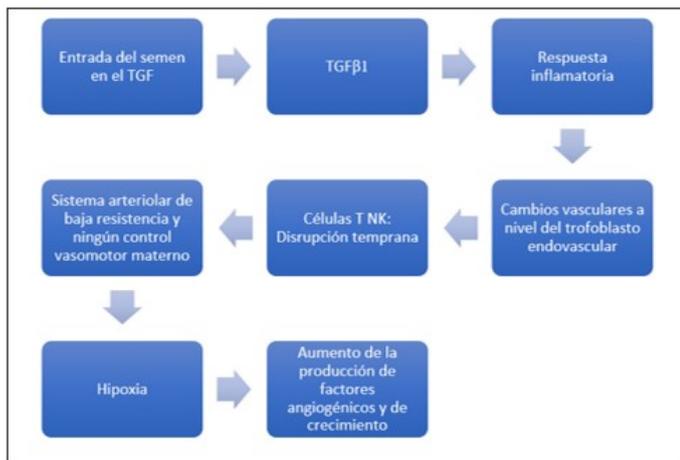


Figura 2: Proceso fisiopatológico que explica la entrada del semen en el TGF, TGF B1 y la respuesta inflamatoria. TGF: Tacto Genital Femenino, TGF B1: Factor de Crecimiento Transformante B1; NK: Natural Killer.

Como se muestra en la figura 2, el primer cambio es generado por la entrada del semen en el TGF, generando efectos locales arteriales, respuesta inflamatoria y alteración en las células TNK que finalmente genera un estado hipóxico y aumento en la reproducción de factores angiogénicos y de crecimiento. (1,2)

Factores Genéticos

La hipótesis genética determina que hay una relación entre los genes placentarios (fetales) y los maternos, donde el primero genera un aumento de la presión arterial y los segundos una reducción de esta.10 Levine y colaboradores, demostraron el papel de sFlt1 y PIGF en el mecanismo fisiopatológico de la preeclampsia y determinaron que en los últimos dos meses de embarazo en controles normotensos, las concentraciones de sFlt1 y PIGF subieron y bajaron, respectivamente.(11)

A nivel de los genes, los que tienen un papel preponderante son los genes de susceptibilidad que interactúan con el sistema cardiovascular materno y con la regulación de las respuestas inflamatorias de la madre.(12)

Los estudios de ligamiento han identificado al menos tres loci de preeclampsia: 2p12, 2p25 y 9p13, pero sólo explican un pequeño porcentaje de la enfermedad y además indican susceptibilidad materna pero no determina la participación génica fetal. Las características epigenéticas (la impronta), están implicadas en la patogénesis de la preeclampsia. 10 Oudejans y colegas confirmaron el locus de susceptibilidad en el cromosoma 10q22.(1.13)

También se ha utilizado el genotipado de pacientes para encontrar una conexión genética más clara en esta patología.

Un estudio en China con 551 pacientes demostró que el genotipo TT +1332 era protector para el desarrollo de preeclampsia (OR 0,271, intervalo de confianza del 95 % (0,077 - 0,953) con P = 0,03) y TT del GAS6 + 1332C / T confirió un riesgo de preeclampsia severa (OR = 0.597, intervalo de confianza del 95 % (0.416-0.855) con P = 0.01), por lo que el genotipado puede ser un método de diagnóstico temprano en un futuro no muy lejano. (14)

De los estudios de asociación genética de la preeclampsia severa con grupos de genes, los genes para trombofilia, específicamente los genes del factor V y II de la coagulación (F5 G1691A rs6025 y F2 G20210A rs1799963) y gen del receptor de leptina LEPR rs1137100 presentaron una fuerte asociación (OR de 1.87) con muestra de 6213 pacientes. Aunque se evaluaron otros tipos de genes como vasoactividad, genes metabólicos e inmunológicos, los estudios no reflejaron asociación significativa. También mostraron un grado de heterogeneidad genética donde los genes con mayor asociación mostraron bajo grado de heterogeneidad. (15)

Papel de la transtiretina

Las hormonas tiroideas cumplen una importante función en el desarrollo de múltiples órganos durante el crecimiento fetal. Requieren de una proteína transportadora para que sea posible su llegada a las diferentes células, donde va a llevar a cabo su función.

La transtiretina, también llamada prealbúmina es la encargada de realizar dicho transporte, particularmente en el primer trimestre cuando la glándula tiroidea aún no es capaz de sintetizar las hormonas tiroideas y se requiere de las hormonas maternas.

Al haber comparado la presencia de transtiretina en la placenta de mujeres que sufrieron preeclampsia severa, con placenta de normotensas, se encontró que hay una reducción en los niveles de transtiretina en el sincitiotrofoblasto de las mujeres con preeclampsia, no se encontró diferencia de nivel de transtiretina en el estroma. (16)

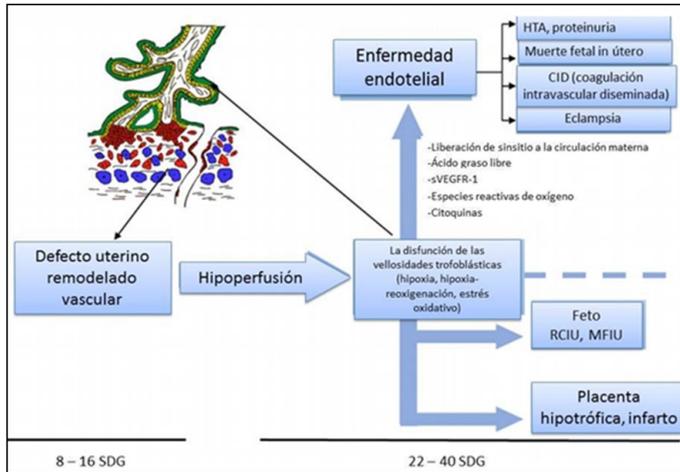


Figura 3: Fisiopatología de la preeclampsia; DIC: coagulación intravascular diseminada; VEGFR-1: receptor de VEGF soluble; RCIU: restricción del crecimiento intrauterino; SDG: semana de gestación.(17)

Riesgo de Preeclampsia

Actualmente el principal problema de la preeclampsia se centra en no poder distinguir aún aquellas gestantes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad y las que no, hablando de pruebas que predigan el inicio de esta; por el momento solo se cuenta con la asociación que hay entre factores de riesgo y el aumento de padecer esta patología, entre los que encontramos principalmente: preeclampsia previa, enfermedad renal crónica, enfermedades autoinmunes y diabetes (Ver tabla 1) (4)

En cuanto a la diabetes tipo 1 Harris y colegas evaluaron el efecto psicológico de proporcionar a las mujeres información acerca del riesgo de preeclampsia e informó que las mujeres percibieron como ventaja conocer el riesgo, a pesar de la falta de tratamiento resolutivo, ya que les permitía estar mejor preparadas e incluso ayudarles a reconocer síntomas, sin embargo falta claridad en la información entregada a las maternas en alto riesgo ya que estas referían no entender para que se controlaba su tensión arterial y orina, muchas recibían la información en folletos pero no verbalmente por lo cual desconocían la relación entre hiperglicemia y el desarrollo de preeclampsia.(18)

Estudios con 186.859 pacientes han demostrado que el peso placentario es un factor de riesgo para la reincidencia de preeclampsia en las maternas, con OR 1.3 (IC 1.14-1.47) por lo que puede ser un factor predictivo importante para preeclampsia que continúa en estudio.(19)

Otra característica que al parecer puede ser de utilidad para la predicción de aparición de preeclampsia es la presencia de escotadura protodiastólica evaluada en el Doppler de arterias uterinas, principalmente en el segundo trimestre. Esto podría ser de utilidad para el seguimiento de mujeres en quienes se detecten factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia.(20)

Factores de riesgo asociados con el desarrollo de la preeclampsia	
Factores de riesgo alto	
<ul style="list-style-type: none"> • Preeclampsia previa o hipertensión en el embarazo • enfermedad renal crónica • hipertensión • diabetes mellitus tipo 1 y 2 • enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido. 	
Factores de riesgo moderado	
<ul style="list-style-type: none"> • Primer embarazo • edad de 40 años o más • índice de masa corporal de 35 kg/m2 o más • síndrome de ovario poliquístico • antecedentes familiares de preeclampsia • embarazo múltiple 	
Factores de riesgo leve	
<ul style="list-style-type: none"> • Aborto único previo con la misma pareja • tiempo intergenésico de hasta 12 meses • consumo elevado de frutas 	
Condiciones especiales	
<ul style="list-style-type: none"> • Mujeres que han donado un riñón: tienen el doble de riesgo de desarrollar preeclampsia. • Factores clínicos y de estilo de vida: presión arterial media a las 15 semanas de gestación, peso materno al nacer, antecedentes familiares de enfermedades coronarias o pre eclampsia y sangrado vaginal mayor a 5 días. 	

Figura 4: Factores de riesgo asociados con el desarrollo de la preeclampsia. Fuente: El autor

Preeclampsia sobreagregada

Como ya se había mencionado anteriormente la hipertensión crónica (HTA) previa al embarazo es un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia. Su existencia previa a la gestación, grado de severidad y afectación a diferentes órganos se asocian usualmente a mayores comorbilidades maternas y fetales.

Un estudio realizado con 800 mujeres con previa hipertensión crónica en donde una proteinuria significativa estaba asociada a partos por debajo de las 35 semanas y restricción del crecimiento fetal, así lo comprueba.(21) Por otro lado, un estudio en mujeres asiáticas con previa HTA reveló que en esta población una presión arterial media (PAM) mayor o igual a 105 mmHg por las semanas 24 - 28 se asociaba a un riesgo 1,8 veces mayor de presentar preeclampsia sobreagregada.(22)

Estas pacientes requieren de un control prenatal más estricto y manejo farmacológico de su hipertensión con el fin de redu-

cir el riesgo de preeclampsia sobreagregada o severidad en caso de presentarse. (23,24) Sin embargo, no se demostró una superioridad de la alfametildopa sobre otros antihipertensivos en el embarazo.(24)

El manejo de la preeclampsia sobreagregada debe realizarse preferiblemente en pacientes no hospitalizados en caso de no presentar signos de severidad. (25)

Preeclampsia con características de severidad

Típicamente es indicación de parto con el objetivo de minimizar la aparición de alguno de estos desenlaces: RCIU, abruptio de placenta, sangrado (trombocitopenia), convulsiones, hemorragia cerebral, ruptura hepática, edema pulmonar o falla renal.(26,27,28,29)

Preeclampsia sin características de severidad

Aproximación general:

En embarazos a término

Las recomendaciones de expertos son el parto con preeclampsia a las 37 semanas de gestación, incluso si hay ausencia de características de severidad de la enfermedad (SNC: Fotopsia, escotomas, ceguera cortical, vasoespasmio retinal, dolor de cabeza intenso; 28 hepático: dolor severo epigástrico o del cuadrante superior derecho, transaminasas alteradas mayor o igual a 2 veces el límite superior del rango normal; 29 TA Elevada: Mayor o igual 160/110 mmHg en 2 tomas con cuatro horas de diferencia en descanso;30 trombocitopenia: Menor 100.000 ; Renal: insuficiencia con creatinina Mayor que 1.1 mg/dL es decir, el doble del valor de creatinina normal). (32)

En embarazos pretérmino

Antes de la finalización, valorar la importancia de secuelas importantes (riesgo - beneficio). Si no hay evidencia de inestabilidad o hallazgo de afección de órgano blanco, tomar un enfoque conservador con vigilancia de la progresión de la enfermedad es apropiado con el objetivo de lograr la mayor madurez y crecimiento fetal.

Aunque a cualquier edad la presencia de HTA grave y disfunción de órgano es indicación inmediata de interrupción.

-Menor a 34 semanas de gestación:

Manejo conservador para mujeres sin características de severidad debido al alto riesgo de prematuridad. (28,29,32)

-De las 34 a 36 semanas:

El manejo óptimo en situación de ausencia de características de severidad, aún es motivo de debate, pero hay riesgos maternos severos con el manejo conservador (educación de la paciente,33 atención intra o extrahospitalaria,34 actividad,35 seguimiento de laboratorios,36 tratamiento de la HTA,37 bienestar fetal, 38 corticosteroides prenatales,39 momento del parto. (40,41)

Diagnóstico

Clínica

Elevación de la presión arterial, definida como una presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg o diastólica mayor o igual 90 mmHg en mínimo 2 mediciones, cada una con un intervalo de 4 horas y la presencia de proteinuria (Mayor o igual a 300 mg en orina de 24 h) o en su efecto, signos indicativos de daño en órgano blanco.

Ultrasonido con Power Doppler 3D

Permite un estudio completo y adecuado del árbol vascular placentario, mediante la identificación de las diferentes ramas de las vellosidades placentarias y también produce una evaluación cuantitativa del número de vasos a través de la vasculatura y el flujo sanguíneo. Se realiza una medición entre semanas 11 - 14 y otra entre semanas 16 - 20 con el fin de diagnosticar la preeclampsia precozmente antes de la semana 34 de gestación.

Se lleva a cabo por medio del cálculo de los índices que reflejan el flujo uteroplacentario y el flujo fetal - placentario evidenciando la placentación anómala y hallazgos que puedan anunciar el inicio de la preeclampsia.

Estos índices son: índice vascular placentario, que si se encuentra disminuido se interpreta como una disminución en el número de vasos en la placenta; índice de flujo, que si se encuentra disminuido se interpreta como reducción en el flujo sanguíneo placentario lo que aumenta la resistencia placentaria; los vasos sanguíneos y el índice de flujo sanguíneo si se encuentran disminuidos se interpreta como menor tamaño placentario y reducción del flujo sanguíneo a este nivel.

Si los tres índices se encuentran disminuidos se trata de una velocidad, intensidad y perfusión sanguínea placentaria anómala. Se ha sugerido que la invasión trofoblástica endovascular se produce en dos etapas de migración: la decidual donde solo alcanza el segmento decidual de las arterias espirales y ocurre entre las semanas 8 - 10 y la miometrial que alcanza la zona de unión miometrial, comienza en la semana 16 y en la semana 18 se reemplaza el endotelio vascular por trofoblasto endovascular, por lo cual se realizan dos mediciones ultrasonográficas.(3)

Biomarcadores

No han sido validados para su uso en la práctica clínica en la actualidad, sin embargo, se han encontrado niveles elevados

de algunas moléculas en preeclampsia por lo cual se necesitan de estudios a profundidad.

Marcadores inflamatorios

PCR, calprotectina procedente de granulocitos, monocitos y macrófagos, es un complejo de dos proteínas de unión al calcio y al zinc que se asocia a actividad inmunológica e inflamación crónica; CXCL16, factor de necrosis tumoral soluble tipo 1 (sTNF-R1) y pentraxina 3 se elevan en la gestación a término hasta los 6 meses postparto; también se encuentran IL6, factor de necrosis tumoral alfa, IL1 alfa (especialmente IL-1A-899 C/C), e IL1 beta.

Marcadores angiogénicos

Se alteran debido a que se presenta un desequilibrio entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos. Estos son: factor de crecimiento vascular endotelial 1, factor de crecimiento placentario (PLGF), la forma soluble del receptor tirosina quinasa tipo 1 del factor de crecimiento vascular endotelial (sFlt-1), 8-epi-prostaglandina, F2 alfa, receptor del VEGF-1 entre otros.

Activina A

Glicoproteína que se da principalmente en la placenta y se aumenta de 2 a 9 veces en preeclampsia. Se asocia con la invasión trofoblástica temprana.

Micro ARN

Son cadenas cortas (19-25 nucleótidos), conservadas y de cadena sencilla de ácido ribonucleico (ARN) que se encargan de regular la expresión de genes mediante la degradación del ARN mensajero (ARNm) o la supresión de su traducción en los ribosomas.(43)

Tratamiento

Intervención farmacológica

Se ha planteado que el riesgo de preeclampsia está relacionado con las condiciones sociodemográficas de una población; entre las deficiencias que encontramos está la deficiencia de suplementos de calcio, tanto así que varios meta análisis muestran que la administración de calcio en el segundo trimestre de la gestación puede llegar a reducir hasta la mitad de la incidencia de preeclampsia en poblaciones con consumo bajo de calcio en la dieta, pero la administración del mismo está determinado por el costo; la dosis recomendada es de 1.5 a 2 gramos por vía oral una vez al día. (1,44-49)

También se ha establecido que la administración de aspirina iniciada durante la semana 12 a 16 debería considerarse en mujeres con riesgo alto de desarrollar preeclampsia.(1,3,50,-52)

Colombia es un país donde el acceso a los servicios básicos sanitarios es aún precario, es por esto que la base de la intervención farmacológica es la población de bajos recursos y donde el acceso a sistemas de media y baja complejidad es tardío. En la Figura 4 se especifica el tratamiento en este tipo de población. (53,55-58)

Estrategias de manejo de pre eclampsia en población de bajos recursos
Planificación de servicios familiares
Algoritmo para la predicción de pre eclampsia
Suplementos de calcio (1.5-2Gr/diario)
Aspirina 75mg/ en mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido.
Uso de antihipertensivos de bajo costo tipo α metil dopa
Considerar el tratamiento con sulfato de magnesio en Preeclampsia

Figura 5: Estrategias de manejo de preeclampsia en población de bajos recursos Fuente: El autor

En nuestra población el tratamiento agudo debe basarse en el control de la presión arterial y luego de manera crónica (1,4). En países africanos debido al precario acceso a los servicios sanitarios se ha determinado que un diagnóstico efectivo, la transferencia e inducción pueden reducir considerablemente la complicaciones y morbilidad materna - fetal.(1)

Varias terapias que se centran en los mecanismos fisiopatológicos y desarrollo de la enfermedad están en estudio, pero por el momento el único tratamiento es el desembrazo.1 Es muy importante antes de establecer un tratamiento realizar la identificación de mujeres con factores de riesgo (principalmente aquellas de alto riesgo), determinar signos y síntomas, cuales tienen más predisposición a graves consecuencias y de esta manera se categoriza la severidad en cada gestante, se establece tratamiento preventivo tipo aspirina, antiplaquetarios y suplementos de calcio.(1,4,5)

El tratamiento de la enfermedad depende de 3 cosas: edad gestacional, estado fetal y severidad y estado de salud de la madre en el momento del diagnóstico y luego de establecido el tratamiento.1 El tratamiento a base de medicamentos antihipertensivos se centra en prevenir complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares.

Entre los tratamientos antihipertensivos que actualmente se utilizan son: hidralazina parenteral, labetalol, nifedipino de acción corta.(1)

Uso de corticoterapia en pre eclampsia grave y síndrome de

HELLP, no solo se ha relacionado con disminución de la incidencia de desarrollar preeclampsia grave y síndrome de HELLP, sino que además con disminución del riesgo neonatal como: hemorragia intraventricular, infección y muerte neonatal.(1) En la Figura 6 se presenta un resumen con los tratamientos fundamentales en mujeres con preeclampsia.

Ante parto	Pos parto
Manejo de fluidos Restrinja hasta un máximo de 80 mL / h cuando se inserta un goteo intravenoso.	Corticoterapia Sólo antenatal: para promover la maduración pulmonar cuando se prevé el parto dentro de los próximos 7 días. • Síndrome de HELLP: (10 mg de Dexametasona IV cada 12 a 48 horas)
Terapia antihipertensiva Para hipertensión severa: (>160/110 mm Hg) considerar tratamiento oral o parenteral: nifedipino tableta (10 mg oral, máximo 30 mg), hidralazina (5 mg bolo intravenoso hasta un máximo de 45 mg), labetalol (20 mg intravenoso, luego si es necesario 40 mg hasta 80 mg hasta un máximo de 300 mg). Para hipertensión no severa: metil dopa (500-2000 mg/dosis dividido en tres o cuatro dosis); labetalol (300-2400 mg/dosis en tres o cuatro divisiones); nifedipino (20-120 mg/una vez al día).	Sulfato de magnesio Tratamiento eclampsia: 4 g IV (en 5 minutos), luego 1g /h IV Transfusión de plaquetas para síndrome de HELLP: Recomendado para recuentos de plaquetas <20 × 10 ⁹ por L

Figura 6: Resumen de los tratamientos fundamentales en mujeres con preeclampsia. Fuente: El autor

Nuevas Terapias

Uso de heparinas

En un estudio multicéntrico aleatorizado en los Países Bajos, Nueva Zelanda y Australia, se demostró que el uso conjunto de enoxaparina como plus al tratamiento de estandarizado, no reducen la reaparición de preeclampsia ni fetos pequeños para la edad gestacional en gestaciones de mujeres con alto riesgo de preeclampsia por antecedente en gestaciones previa.(59)

Uso de antitrombina

Se ha demostrado que la antitrombina a menudo se encuentra disminuida en la preeclampsia, estudios han evaluado el uso de la administración de antitrombina III en dosis altas en pacientes con embarazo único y preeclampsia, antes de las 30 semanas, aunque los estudios son limitados, no hay evidencia de que mejoren el pronóstico en estas pacientes.(60)

Pronóstico

Efectos a largo plazo sobre la función renal

Teniendo en cuenta que la preeclampsia puede llevar a una afectación aguda del riñón, se ha estudiado el efecto de esta enfermedad sobre la función renal a largo plazo. Pudo evidenciarse que aquellas mujeres que presentaron hipertensión gestacional o preeclampsia, desarrollaron Enfermedad Renal Crónica más rápido que aquellas mujeres que tuvieron embarazos con

tensiones arteriales normales.(61)

No obstante no hubo diferencia significativa en cuanto al riesgo absoluto de padecer Enfermedad Renal Crónica para las mujeres con hipertensión gestacional, respecto a aquellas normotensas.

Alteraciones cognitivas a largo plazo

Al comparar mujeres que fueron diagnosticadas con preeclampsia vs mujeres que tuvieron embarazos sin esta complicación, se encontró que aquellas que sufrieron preeclampsia, años después presentaban discapacidad cognitiva de algún tipo. Se reportaron alteraciones en las capacidades ejecutivas, velocidad psicomotora, memoria visual y de aprendizaje.

Estas alteraciones se han visto relacionadas con cambios de hiperintensidad en materia blanca evidenciados en imagenología, los cuales no están presentes en aquellas mujeres que no presentaron preeclampsia. No se evidenció relación entre preeclampsia y variaciones en el estado de ánimo como depresión o ansiedad.(62)

Efectos cardiovasculares a largo plazo

Mujeres con trastornos hipertensivos en el embarazo, especialmente preeclampsia de inicio temprano, presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular más tarde en la vida (43,5 años de edad), y dos veces más riesgo de morir de enfermedades cardiovasculares.

Un estudio prospectivo evidenció que las mujeres con antecedentes de preeclampsia de inicio temprano presentaron mayor presión arterial, mayor índice de masa corporal, presentaban un perfil lipídico anormal, niveles de hemoglobina glicosilada y albuminuria altos.

Ninguna de las mujeres fue diagnosticada con enfermedad cardiovascular; 38,2 % presentaron hipertensión arterial; 18,2 % presentaron síndrome metabólico, en 42 % se tomaron medidas preventivas, en las mayores de 40 años se presentaron importantes factores de riesgo modificables.(63)

Prevención

Aunque la aspirina es el medicamento de elección para las pacientes a las que se les quiere prevenir la preeclampsia, basados en meta análisis que muestran beneficio moderado del uso de la misma (RR 0.90, 95 % CI 0.84–0.97), existen otros medicamentos que pueden mostrar un beneficio significativo para la prevención de la letal condición en las maternas RR 0.47 (0.22–1.03) como la heparina y la dalteparina, pero a diferencia de la aspirina, la limitante es que dichos estudios no son epidemiológicamente significativos para dar una conclusión concreta.(64)

Además la aspirina, las heparinas, el calcio en la dieta y los suplementos de calcio se hallan como adyuvantes en la prevención, ya que se ha reportado que en las mujeres con bajo consumo de calcio en la dieta, la administración de suplementos de calcio en dosis altas reduce la preeclampsia (RR 0.36, IC 95 % 0.17-0.65), evidencia de esto es la recomendación de la WHO de suplementación de calcio a partir de la semana 20 a dosis de 1.5 a 2 gramos al día hasta el final de la gestación y tiene como respaldo el hecho que el riesgo relativo para preeclampsia, eclampsia, hipertensión arterial, muerte materna y síndrome de HELLP son de 0.48, 0.66, 0.65, 0.17, 2.67 respectivamente.(65)

Aunque los factores de riesgo nos ayudan a predecir la preeclampsia, solo nos ayudan con el 30 % de las pacientes, las herramientas como los biomarcadores en sangre materna, tienen un potencial predictivo modesto en el embarazo temprano o no ha sido replicado en toda la población, es el caso de las concentraciones séricas de factor de crecimiento placentario, que disminuye 5 semanas antes de la aparición de la preeclampsia, mientras el sFlt-1 incrementado, ha tenido dificultad en lo clínico ya que los estudios de estos marcadores no son relevantes.

La combinación del Doppler de arterias uterinas, factor de crecimiento placentario, y proteína A asociada al embarazo en plasma, predice la aparición temprana de la preeclampsia (sensibilidad 93 % [95 % CI 76-98 %]; especificidad del 95 % [94-96 %]), el objetivo de este modelo todavía necesita validación.(66,67)

Estudios multicéntricos indican que la combinación de marcadores, biomarcadores, factores de riesgo, llegan a sensibilidad de 88 % y especificidad del 80 % mientras que estudios que utilizan medición de metabolitos, llegan a especificidad de 70 % y sensibilidad de 95 %.

Los adelantos de dichos estudios permiten que en un futuro podamos predecir con mayor confianza la preeclampsia y dar prevención específica para las maternas en riesgo franco.(62)

La recurrencia de preeclampsia se calcula que es de 15 al 25 %, por lo cual el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) en Septiembre de 2014 recomendó administrar dosis bajas de aspirina para prevenir la preeclampsia en las mujeres con alto riesgo de aparición temprana o recurrencia; en un estudio retrospectivo en 417 embarazos que fueron identificados como de alto riesgo para preeclampsia de los cuales hay 284 embarazos antes y 133 embarazos después de la recomendación, USPSTF evidenció que las tasas de preeclampsia recurrente disminuyeron en un 30 % después de la recomendación.

Por lo cual se recomienda el uso de aspirina para prevención de preeclampsia ya que disminuye la proporción de tromboxano a prostaciclina dando como resultado un aumento neto del flujo sanguíneo uteroplacentario y es una intervención de bajo costo con disponibilidad y capacidad comprobada para reducir la morbilidad y los costos de atención de la salud.(68)

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica y puede afectar de manera negativa la salud materna y fetal, es por esto; que es de suma importancia establecer nuevos métodos para el diagnóstico de la enfermedad y de esta manera establecer las pacientes que están en riesgo (a través de un método de tamizaje) y establecer si es necesario un tratamiento precoz y aminorar las devastadoras consecuencias clínicas.(1,4,5,6,10)

Futuro

Los microARN's juegan un papel importante en la regulación postranscripcional de genes, uno sólo puede influenciar en múltiples vías celulares, además tienen una importancia primordial en procesos biológicos como: el desarrollo, diferenciación, apoptosis, oncogénesis y metilación del ADN, actualmente se han intentado realizar estudios para determinar el papel de estos en el estudio y tamizaje de diversas enfermedades como cáncer, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus. (1,44,45)

Estudios en maternas en las que se analizaron los niveles de microARN demostraron que el microARN 202-3P está sobreexpresado en pacientes con preeclampsia severa con un aumento de 7 veces más (P menor 0.05) respecto a las mujeres que no desarrollaron esta patología, por lo que se demuestra que podría ser un factor diagnóstico y probablemente una diana para el tratamiento de esta patología, pero aún son necesarios más estudios.(69)

De igual manera estudios en México buscaron una asociación entre el polimorfismo de inserción y delección de la enzima convertidora de angiotensina (ACE I/D) junto con obesidad y daño oxidativo y la asociación de estos con preeclampsia, demostrando que la tipificación de doble delección para enzima convertidora de angiotensina tiene un OR 4,4 (CI = 95 % 2,24-14) y 3 (IC = 95 % 1,69-5,62) de desarrollar preeclampsia, por lo que se abren nuevos campos para el diagnóstico de preeclampsia. (70)

La acumulación de evidencia sugiere que varias moléculas pueden ser utilizadas como marcadores para preeclampsia, incluyendo endoglina, factor de crecimiento placentario (PIGF) y la forma soluble de receptor de VEGF (sFlt-1), implicadas en el crecimiento de los vasos sanguíneos y ligado a la angiogénesis anormal; a pesar de toda las nuevas evidencias principalmente en cuanto a genes y el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, no existe aún un panel de biomarcadores séricos para predecir el inicio de la preeclampsia. (1,71,72)

Se ha valorado el papel pronóstico que tiene la medición de la relación albúmina/creatinina en orina (ACR) y si está o no relacionado como un factor de pronóstico de resultado adverso materno y fetal, y se ha concluido que es un factor pronóstico de preeclampsia, pero no un factor pronóstico de resultado adverso, lo cual puede servir para predecir el riesgo de esta enfermedad. (73,74)

Hoy en día también se ha utilizado la ecografía Doppler para valorar la velocidad de flujo de la arteria uterina en el segundo trimestre una alteración de la velocidad de flujo está asociada con un aumento de hasta seis veces de preeclampsia.(4)

El futuro de esta enfermedad se basa en el desarrollo de biomarcadores para un diagnóstico precoz y de esta manera una reducción significativa en la tasa de morbilidad materno – fetal.(1,4)

4. Discusión

La preeclampsia continúa siendo la principal causa de morbilidad tanto fetal como materna y las cifras son aún más preocupantes en países en desarrollo como Colombia, donde es el pan de cada día en los servicios que atienden a estas pacientes, por lo cual, el equipo de profesionales en salud debe estar preparado no solamente para diagnosticar sino también para realizar tratamientos adecuados.

Este fue uno de los principales objetivos del artículo Review Preeclampsia: enfoque y perspectiva. (Preeclampsia: approach and perspective) resaltando en primer lugar el autoaprendizaje de los autores y considerando que este es un tema pilar en la ginecología.

De esta manera todo estudiante al finalizar dicho semestre debe estar en la capacidad de responder: ¿Qué mecanismos fisiopatológicos están involucrados en el desarrollo de la preeclampsia? En este contexto, se trató de buscar la información más actualizada y describir de manera concreta; se le dio este enfoque al artículo porque conociendo la fisiopatología de cualquier enfermedad se le facilita al estudiante y al médico entender el cuadro clínico, el diagnóstico y tratamiento, pero aun así es un tópico que aún va en desarrollo investigativo y que muchas regiones tanto al nivel educativo como en el profesional presentan falencias, lo cual genera consecuencias catastróficas.

A pesar de que se han seguido estudiando las diferentes características de la preeclampsia, aún no se ha logrado aclarar completamente la fisiopatología de la enfermedad, lo que dificulta su comprensión y en consecuencia su tratamiento.

Es importante seguir realizando investigaciones acerca de la patogénesis de la enfermedad para crear mejores condiciones preventivas y así reducir la incidencia de esta enfermedad.

La investigación en la población gestante es escasa, por las implicaciones éticas y médicas que involucran su investigación, esta situación provee una motivación considerable para ahondar más en la investigación sobre todo de corte molecular, no exclusivamente por el desconocimiento, sino por una opción de cura para la preeclampsia, sin necesidad de terminar una gestación y toda las complicaciones que implica, también se convertiría en un hito importante para la obstetricia.

Por ejemplo, la ausencia de manejo conducirá a eclampsia, parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino, por nombrar algunas consecuencias, y siendo considerada actualmente un problema de salud pública. Lastimosamente Colombia es un país donde el impacto que genera la enfermedad es severo, por problemas relacionados con la cobertura y el acceso a la salud donde en gran parte de la población, las maternas no llegan a tener una cita con un profesional en Ginecología y Obstetricia y cuando se tiene la oportunidad es bastante tarde.

Por lo cual todos los estudiantes y médicos generales deben tener compromiso, un enfoque crítico y analítico de esta patología.

Por lo anteriormente planteado se deja un punto clave para los lectores como es tener en cuenta que cuando nos enfrentamos a una paciente con preeclampsia, ésta progresa de un estadio leve a severo sin punto medio, el tratamiento del estadio leve será conservador y el del estadio severo será agresivo, en el pasado la preeclampsia era identificada como una triada consistente en hipertensión, proteinuria y edema (ya no se usa como parámetro diagnóstico), esto cambió y en la actualidad se habla de criterios de severidad (listados previamente) como parámetros para la estadificación de la preeclampsia pero actualmente nos encontramos con técnicas moleculares que podrían ayudarnos para un diagnóstico más temprano y quizá algún día como un método de tamizaje para las maternas con factores de riesgo.

La identificación de maternas con factores de riesgo y la realización de una vigilancia temprana resulta de suma importancia en evitar complicaciones y disminuir los costos asociados a hospitalizaciones futuras tanto maternas como neonatales, como médicos con enfoque de Atención Primaria en Salud.

Es por esto que como profesionales en formación debemos liderar, plantear y planear procesos de transformación social, reflejados en nuestros conocimientos, en la praxis médica y en nuestro rol dentro de la comunidad y para el sistema de salud, para así lograr el bienestar individual y colectivo. También es importante el liderazgo y apoyo de los docentes para así consolidar un proceso de investigación científica que finalmente logre cambiar la realidad de la enfermedad en el país.

Es importante resaltar que la visión de la Escuela de Medicina de la UPTC tiene como objetivo la formación integral de sus estudiantes, que respondan humana, ética y socialmente a las necesidades de salud de nuestras comunidades, haciendo énfasis en la Atención Primaria en Salud, Varios estudios han demostrado diferentes formas en que podría ser posible la detección temprana de la preeclampsia, antes de la aparición de alteraciones en la materna o el feto.

Hallazgos como alteraciones en el peso placentario y la detección de cambios en el doppler requieren estudios adicionales, pero podrían ser de utilidad en el futuro para que se pueda hacer un abordaje temprano en las gestantes.

English Summary

Preeclampsia: approach and perspective.

Abstract

Preeclampsia is a frequently associated hypertensive disorder associated with gestation and is associated, mainly in underdeveloped countries, with maternal – fetal repercussions such as increased morbidity and mortality, preterm birth and intrauterine growth restriction. It is believed that its appearance is due to anomalies in placentation along with an inadequate immune response, molecular changes and growth factors, together with the placental remnants that in the maternal circulatory system unleash an inflammatory response translated into maternal hypertension. Among the main molecules involved are the transforming growth factor derived from the seminal vesicles 1, the role of Natural Killer cells and proinflammatory cytokines and their products. The objective of this review is to know the molecular factors and the pathophysiological principles involved in the onset and progression of preeclampsia, in order to have useful information to make earlier diagnoses of the disease, to favor the prognosis and to be of assistance for research in diagnostic biotechnology and medical therapy.

Keywords:

Pre eclampsia, Pregnancy, Gestation, Risk.

Agradecimientos

A la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC); al Grupo de Investigación en Salud Pública y a los docentes de los servicios de ginecología, obstetricia y áreas afines del hospital Universitario San Rafael de Tunja, que contribuyeron a este trabajo. Finalmente, a la población boyacence, que cada día deposita su confianza en los médicos en formación.

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación

Investigación sin aportes financieros.

Referencias

1. Mol, Ben W J et al. (2015). Pre-eclampsia. *The Lancet*, Volume 387, Issue 10022, 999 – 1011.
2. H.D. Mistry et al. *Free Radical Biology and Medicine*. 78(2015).
3. M. Brien a , J. Larose a , K. Greffard a , P. Julien a, b , J.F. Bilodeau a. Increased placental phospholipase A2 gene expression and free F2- isoprostane levels in response to oxidative stress in preeclampsia.
4. Baha Sibai, Gus Dekker, Michael Kupferminc. (2005). Pre-eclampsia. *The Lancet*.; 365: 785–99.
5. Pinzón-Espitia OL. Evaluación económica aplicada a las unidades de soporte nutricional. *Rev. Fac. Med.* 2014; 62 (2): 299-303.
6. Zárata, A., Hernández-Valencia, M., Saucedo, R., Valencia-Ortega, J., Puello-Tamara, E., Cruz-Durán, J. G., Arechavala-Velasco, F. (2015). Implicaciones clínicas de la investigación básica de la preeclampsia: tolerancia inmunológica. (Spanish). *Ginecología Y Obstetricia De Mexico*, 83(8), 505-514.
7. Peters B, Whittall T, Babaahmady K, Gray K, Vaughan R, Lehner T. (2004) Effect of heterosexual intercourse on mucosal alloimmunisation and resistance to HIV-1 infection. *The Lancet*; 363: 518–24.
8. Giudice LC, Conover CA, Bale L, et al. (2002) Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed during human implantation. *J Clin Endocrinol Metab*; 87: 2359–66.
9. Croy BA, He H, Esadeg S, Wei Q, et al. (2003) Uterine natural killer cells; insight into their cellular and molecular biology from mouse modeling. *Reproduction*; 126: 149–60.
10. Van der Meer A, Lukassen HG, van Lierop MJ, et al. (2004) Membranebound HLA-G activates proliferation and interferon-gamma production by uterine natural killer cells. *Mol Hum Reprod*; 189–95.
11. Arngrímsson R, Sigurðardóttir S, Frigge ML, et al. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p13. *Hum Mol Genet.* 1999; 8(9):1799–1805.
12. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. (2003) Excess placental soluble fmslike tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Clin Invest*; 111: 649–58.
13. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, et al. (2003) Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet*; 72: 168–77.
14. Oudejans CB, Mulders J, Lachmeijer AM, et al. (2004) The parent-of-origin effect of 10q22 in pre-eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod*; 10: 589–98.
15. Ye L, Guan L, Fan P. et al. Association study between GAS6 gene polymorphisms and risk of preeclampsia in Chinese population. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2017; 211: 122-126.
16. Fiona M. Fong, Manpreet K. Sahemey, Golnessa Hameddi, Rachel Eytayo, Derick Yates, Valerie Kuan, Shakila Thangaratnam, Robert T. Walton, Maternal genotype and severe preeclampsia: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2014 Aug 15; 180(4): 335–345. Published online 2014 Jul 15. doi: 10.1093/aje/kwu151.
17. L. Zhu et al. Preeclampsia is associated with low placental transthyretin levels. *Taiwanese Journal of Obstetrics Gynecology* 55 (2016) 385e389.

18. Lecarpentier E, et al. Physiopathologie de la pré-éclampsie. *Presse Med.* (2016).
19. Amy C. Wotherspoon, Ian S. Young, David R. McCance and Valerie A. Holmes, Exploring knowledge of preeclampsia and views on a potential screening test in women with type 1 diabetes, *Midwifery.*(2017).03.019.
20. Dypvick J, Larsen S. et al. Placental weight in the first pregnancy and risk for preeclampsia in the second pregnancy: A population-based study of 186.859 women. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology.*2017;184-189.
21. Casmod Y, Van Dyk B, Nicolau E. Uterine artery Doppler screening as a predictor of pre-eclampsia. *health s a ge sond heid* 21 (2016) P.391e 396.
22. Baha M. Sibai, M.D., Marshall Lindheimer, M.D., John Hauth, M.D., Steve Caritis, M.D., Peter VanDorsten, M.D., Mark Klebanoff, M.D. Risk Factors for Preeclampsia, Abruptio Placentae, and Adverse Neonatal Outcomes among Women with Chronic Hypertension. *NEJM. N Engl J Med* 1998; 339:667-671.
23. Boriboonhirunsarn. D, Pradyachaipimol. A, Viriyapak. B Incidence of superimposed preeclampsia among pregnant Asian women with chronic hypertension. *Hypertens Pregnancy.* 2017 May 25:1-6.
24. Bramham. K, Parnell B, Piercy. C, Seed. P, Poston. L, Chappell. L, Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2014; 348 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g2301> (Published 15 April 2014).
25. Louise M. Webster, Frances Conti-Ramsden, Paul T. Seed, Andrew J. Webb, Catherine Nelson-Piercy, Lucy C. Chappell. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association.* May 2017, Vol 6.
26. Corina N Schoen , MD, Sindy C Moreno , MD, Gabriele Saccone , MD, Nora M Graham , MD, Lauren C Hand , MD, Giuseppe M Maruotti , MD, Outpatient vs inpatient management for superimposed preeclampsia without severe features: a retrospective, multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 May 22:1-21.
27. Heard AR, Dekker GA, Chan A, Jacobs DJ, Vreeburg SA, Priest KR. Hypertension during pregnancy in South Australia, part 1: pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004;44(5):404.
28. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy*, RCOG Press, London 2010.
29. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, Catalano PM, Morris CD . Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122.
31. Spong CY, Mercer BM, D'alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol.* 2011;118(2 Pt 1):323.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):908.
33. GMagee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Hypertension Guideline Committee, Et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 May;36(5):416-38.
34. Barton JR, Istwan NB, Rhea D, Collins A, Stanziano GJ. Cost-savings analysis of an outpatient management program for women with pregnancy-related hypertensive conditions. *Dis Manag.* 2006;9(4):236.
35. Barton JR, Stanziano GJ, Sibai BMI. Monitored outpatient management of mild gestational hypertension remote from term. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(3):765.
36. Turnbull DA, Wilkinson C, Gerard K, Shanahan M, Ryan P, Griffith EC, Et al. Clinical, psychosocial, and economic effects of antenatal day care for three medical complications of pregnancy: a randomised controlled trial of 395 women. *Lancet.* 2004;363(9415):1104.
37. Waugh J, Bosio P, Shennan A, Halligan A. Inpatient monitoring on an outpatient basis: managing hypertensive pregnancies in the community using automated technologies. *J Soc Gynecol Investig.* 2001 Jan;8(1):14-7.
38. Helewa M, Heaman M, Robinson MA, Thompson L. Community based home care program for the management of preeclampsia: an alternative. *CMAJ.* 1993 Sep;149(6):829-34.
39. Schiff E, Friedman SA, Kao L, Sibai BM. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1313.
40. Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Grové D. Urinary protein excretion and expectant management of early onset, severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(1):1.
41. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, Douglas MJ, Et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* (2011).
42. R.M. Neto, J.G.L. Ramos, 3D power Doppler ultrasound in early diagnosis of preeclampsia, *Preg. Hyper: An Int. J. Women's Card. Health.* (2015).
43. F. Hernández Restrepo b, N. Perilla Hernández b, L.M. Martínez Sánchez a y C. Ruiz Mejía. Biomarcadores moleculares: una nueva herramienta en el diagnóstico de la preeclampsia. Mayo 2016.
44. Dorniak-Wall T, Grivell RM, Dekker GA, Hague W, Dodd JM.(2014) The role of L-arginine in the prevention and treatment of pre-eclampsia: a systematic review of randomised trials. *J Hum Hypertens;* 28: 230–35.

45. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP.(2012) Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2 (1) 22-28.
46. Hofmeyr GJ, Belizán JM, von Dadelszen P, and the Calcium and Pre-eclampsia (CAP) Study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG* 2014; 121: 951–57.
47. Bayat, F., Akbari, S. A. A., Dabirioskoei, A., Nasiri, M., Mellati, A. (2016). The Relationship Between Blood Lead Level and Preeclampsia. *Electronic Physician*, 8(12).
48. Ghiasvand, M., Aghakhani, K., Salimi, A., Kumar, R. (2013). Ischemic heart disease risk factors in lead exposed workers: research study. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology (London, England)*. 8, 11.
49. Gueneuc, A., Deloron, P., Bertin, G. I. (2017). Usefulness of a biomarker to identify placental dysfunction in the context of malaria. *Malaria Journal*, 16, 11.
50. Silver, K. L., Conroy, A. L., Leke, R. G. F., Leke, R. J. I., Gwanmesia, P., Molyneux, M. E., ... Kain, K. C. (2011). Circulating Soluble Endoglin Levels in Pregnant Women in Cameroon and Malawi—Associations with Placental Malaria and Fetal Growth Restriction. *PLoS ONE*, 6(9).
51. CE Kelinrouweler, MMJ Wiegerinck et al.(2012) Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis .*BJOG an international Journal of Obstetrics and Gynecology*. 6(3)12-24.
52. Addley, S., Ali, A., Ong, S. (2017). An Assessment of Fetal Cerebral and Hepatic Perfusion in Normal Pregnancy and Pre-Eclampsia Using Three-Dimensional Ultrasound. *The Ulster Medical Journal*, 86(1), 10–14.
53. Jiang L, Long A, et al. (2017). Elevated microRNA-520g in pre-eclampsia inhibits migration and invasion of trophoblasts.placenta. *51 (1) 70-75*.
54. Sava F1, Toldi G et al (2017). Immune cell subsets, cytokine and cortisol levels during the first week of life in neonates born to pre-eclamptic mothers. *Am J Reprod Immunol*. 2(1) 34-43.
55. Everett TR1,2, Wilkinson IB (2017). Pre-eclampsia: the Potential of GSNO Reductase Inhibitors. *Curr Hypertens Rep*. 4(2) 22-32.
56. Isogai T1,2, Matsui H et al. (2017) In-hospital management and outcomes in patients with peripartum cardiomyopathy: a descriptive study using a national inpatient database in Japan. *Heart Vessels*. 2(1) 12-28.
57. Sakae C1, Sato Y et al (2017). Introduction of management protocol for early-onset severe pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 12(1) 10-20.
58. Wang, Y., Hao, M., Sampson, S., Xia, J. (2017). Elective delivery versus expectant management for pre-eclampsia: a meta-analysis of RCTs. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295(3), 607–622.
59. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:296.e1-14.
60. D'Angelo A, Valsechi L. High dose antithrombin supplementation in early preeclampsia: A randomized, double blind, placebo-controlled study.*Thrombosis Research*.(2016).
61. D. Ayansina et al. Long term effects of gestational hypertension and pre-eclampsia on kidney function: Record linkage study. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 6 (2016) 344–349.
62. Fields JA, Garovic VD, Mielke MM, et al. Preeclampsia and cognitive impairment later in life. *Am J Obstet Gynecol* (2017).
63. Ms. Anouk Bokslag, Dr. Pim W. Teunissen, Mr. Constantijn Franssen, Ms. Floortje van Kesteren, Dr. Otto Kamp, Dr. Wessel Ganzevoort, Prof. dr. Walter J. Paulus, Prof. dr. Christianne J.M. de Groot. Effect of early-onset pre-eclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life. *Tolcher*.
64. Ben W J Mol, Claire T Roberts, Shakila Thangaratinam, Laura A Magee, Christianne J M de Groot, G Justus Hofmeyr, Pre-eclampsia, *The Lancet*, Volume 387, Issue 10022, 5–11 March 2016, Pages 999-1011, ISSN 0140-6736.
65. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, Ngamjarus C, Laopaiboon M, Medley N Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 2. Art. No.: CD007079. DOI: 10.1002/14651858.CD007079.pub3.
66. Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K, Aquilina J, Thangaratinam S. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 182: 194–201.
67. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 500–07.
68. MC, Chu DM, HollierLM, Mastrobattista JM, Racusin DA, Rwmn amin SM, Sangi-Haghpeykar H, Aagaard KM, Impact of USPSTF Recommendations for Aspirin for Prevention of Recurrent Preeclampsia, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. (2017).
69. Singh K, Williams III J, Brown J.et al. Up-regulation of microRNA-202-3p in first trimester placenta of pregnancies destined to develop severe preeclampsia, a pilot study.*Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*.2017.
70. Gonzalez-Garrido J. Preeclampsia is associated with ACE I/D polymorphism, obesity and oxidative damage in Mexican women.*Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. (2017).
71. Simone A, Giovanni S, et al. (2017) miRNA expression for early diagnosis of preeclampsia onset: hope or hype?. *the journal of maternal-fetal neonatal medicine*. 5: 1476-7058.

72. Yonggang Z, Guoqing H, Yipeng Z, et al. (2017) decreased before 20 weeks gestation in women with preeclampsia and was associated with the pathophysiology of preeclampsia in vitro. *clinical and experimental hypertension*.39: 108-113.
73. Eleni G, Amy O, et al. (2017). Is the first urinary albumin/creatinine ratio (ACR) in women with suspected preeclampsia a prognostic factor for maternal and neonatal adverse outcome? A retrospective cohort study *Acta obstetrica et gynecologica scandinavica*.12: 332-343.
74. Baweja S, Kent A, et al.(2011). Prediction of pre-eclampsia in early pregnancy by estimating the spot urinary albumin: creatinine ratio using high- performance liquid chromatography. 13:22-29.