

La preeclampsia: un problema intrincado

José Pacheco¹

Resumen

Sin conocer aún el origen preciso de la preeclampsia, sabemos hoy que es un trastorno con fondo genético e inmunológico-inflamatorio que compromete el endotelio y, con alteraciones metabólicas y de estrés oxidativo, es definida como la presencia de hipertensión arterial con compromiso multiorgánico en una gestante. Produce serio compromiso materno y feto-neonatal y la posibilidad de secuelas metabólicas y cardiovasculares en el futuro para ambos. Sin medidas de prevención o terapéuticas efectivas, la preeclampsia debe ser sospechada por su historia obstétrica o familiar y por la sintomatología de compromiso orgánico, como cefalea, dolor en hipocondrio derecho, falta de crecimiento uterino, compromiso del bienestar fetal, entre otros. La terminación del embarazo será a las 37 semanas de preferencia y de acuerdo al estado materno y fetal. La atención del puerperio será preferente.

Palabras clave: Preeclampsia, hipertensión en la gestación, morbimortalidad materna, morbimortalidad perinatal.

Abstract

The origin of preeclampsia is not known but is considered a genetic-immuno-inflammatory disorder that compromises the endothelium along with metabolic alterations and oxidative stress. It is currently defined as presence of arterial hypertension and multiorganic involvement in a pregnant woman. Mother and the fetus-neonate are dangerously ill and are prone to metabolic and cardiovascular sequelae in the future. Preventive and therapeutic measures are not effective, but preeclampsia should be suspected considering obstetrical and familiar background and by organic symptomatology including headache, right upper abdominal pain, lack of uterine growth, fetal compromise and others. Pregnancy termination is recommended at 37 weeks of gestation and according to maternal and fetal wellbeing. Care in the puerperium should be preferential.

Keywords: Preeclampsia, gestational hypertension, maternal morbidity and mortality, perinatal morbidity and mortality.

Importancia de la preeclampsia en el Perú y el mundo

Las enfermedades hipertensivas en el embarazo continúan aumentando en el mundo⁽¹⁾, lo que contribuye sustancialmente a la morbimortalidad materna y perinatal⁽²⁾. La mayor prevalencia de obesidad y enfermedades metabólicas y el progreso en la medicina reproductiva y el bebe probeta están relacionados con esta modificación epidemiológica. El médico además confronta la situación remanente en la madre y su hijo de una probabilidad futura de obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, problemas neurológicos⁽²⁾.

La incidencia de preeclampsia (PE) en el mundo es considerada entre 3 y 10%⁽³⁻⁵⁾. Ha aumentado 25% en los EE UU en las últimas 2 décadas y causa 50 000 a 60 000 muertes en el mundo. Además, por cada muerte relacionada a la PE, otras 50 a 100 mujeres sufren de morbilidad materna extrema (*near miss*)⁽⁶⁾.

En el Perú, la incidencia ha sido comunicada hasta en 15% de las gestantes, dependiendo de la población estudiada y

de cómo se defina preeclampsia⁽⁷⁾. Es aquí la segunda causa de muerte materna, 32% de las muertes maternas en el 2012⁽⁸⁾. Es la primera causa de mortalidad materna en los hospitales de EsSalud y en la costa del Perú⁽⁹⁾, así como en las adolescentes, con 30% en 2009⁽¹⁰⁾. Además ocasiona 24% de las muertes perinatales⁽¹¹⁾ y se vincula principalmente con la restricción de crecimiento intrauterino⁽¹²⁾.

La hipertensión crónica (HTAC) puede complicar hasta 5% de las gestantes. En la mayoría de estudios no se delimita claramente la HTAC de la preeclampsia. Produce parte de la morbimortalidad materna y perinatal y 20 a 25% de mujeres desarrollan preeclampsia⁽¹³⁾. Su tratamiento con medicamentos antihipertensivos es solo para prevenir las complicaciones maternas resultantes de la hipertensión severa, pero no es recomendable para el manejo de la hipertensión crónica leve o moderada⁽¹⁴⁾.

Definición de preeclampsia

La preeclampsia ha sido definida por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) desde el año

¹Profesor Principal, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), Lima, Perú. ²Maestro Latinoamericano de la Obstetricia y Ginecología. ³Fellow American College of Obstetricians and Gynecologists.

| Tabla 1 | |
|--|--|
| Nueva definición de preeclampsia del American College of Obstetricians and Gynecologists | |
| <ul style="list-style-type: none"> • PA >140/90 mm Hg. • Insuficiencia renal progresiva: creatinina >1,1mg/dL • Función hepática alterada: enzimas hepáticas doble de lo normal | <ul style="list-style-type: none"> • Plaquetopenia <100 000/mL • Función hepática alterada: enzimas hepáticas doble de lo normal; dolor severo persistente en hipocondrio derecho o epigastrio, sin respuesta a analgésicos |
| <p>Preeclampsia severa</p> <ul style="list-style-type: none"> • PA ≥160/110 mmHg x2 ocasiones 4 h aparte | <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal progresiva (creat >1,1 mg/dL o doble de lo normal) • Edema pulmonar • Alteraciones cerebrales o visuales |

1972 y con modificaciones por la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras – FIGO (1990/2000) como hipertensión arterial $\geq 140/90$ y proteinuria mayor de 300 g, que se presentan a partir de las 20 semanas de embarazo⁽¹⁵⁾, se exceptúa la enfermedad del trofoblasto. Esta definición ha sido modificada por el Grupo de Trabajo de ACOG, que ha eliminado la dependencia del diagnóstico de la PE en la proteinuria⁽⁶⁾. En los casos en que no se encuentra proteinuria, el diagnóstico se basará en la coexistencia de hipertensión arterial y de una o varias de las siguientes condiciones: plaquetopenia (<100 000/mL), función hepática alterada (aumento de la transaminasa al doble de lo normal) e insuficiencia renal (creatinina >1,1 mg/dL o el doble sin enfermedad renal); y, en la preeclampsia severa además se halla edema pulmonar, alteraciones cerebrales o visuales y dolor severo persistente en el hipocondrio derecho o en el epigastrio y que no responde a los analgésicos (Tabla 1). Es decir, la nueva definición señala el compromiso multiorgánico existente en estas gestantes.

Fisiopatología

Se ha avanzado bastante sobre el conocimiento de la fisiopatología de la preeclampsia. Por posible predisposición genética, existe alteración inmunitaria materna contra el trofoblasto al momento de la implantación, con desequilibrio parcial entre la carga antigénica fetal y el bloqueo inmunológico materno. Ello origina placentación defectuosa y disfunción y/o daño de la célula endotelial materna. Varias proteínas pro- y anti-angiogénicas se producen en la placenta desde el inicio de la gestación. Normalmente, las proteínas proangiogénicas se sobreexpresan para la angiogénesis placentaria y hay mayor expresión de los factores angiogénicos al final del embarazo, preparándose para el parto.

Pero, la invasión anormal de las arteriolas espirales por el citotrofoblasto ocasiona menor perfusión útero-placentaria, isquemia placentaria que origina vasoespasmo y activa la coagulación, actividades dependientes de las hormonas endoteliales endotelina y tromboxano que se sobreexpresan sobre el óxido nítrico y la prostaciclina; se liberan factores placentarios antiangiogénicos o proinflamatorios –con disminución de los factores angiogénicos– y se activa la disfunción del endotelio vascular materno (Figura 1).

Recientemente, un factor patogénico autoinmune ha sido identificado en la forma de receptor autoagónico de anticuerpos angiotensina II tipo 1 (AT1-AA, por sus siglas en inglés), el mismo que está siendo estudiado *in vitro* e *in vivo* en varios modelos humanos y animales⁽¹⁶⁾.

Otros factores involucrados, aparte de la implantación defectuosa y la disfunción endotelial materna, son los factores genético, inmunológico, dietético, oxidativo, ambiental y el estilo de vida de la madre, entre otros.

Genética de la preeclampsia

Hasta 2012 se habían descrito 178 genes relacionados a la preeclampsia o al síndrome HELLP⁽¹⁷⁾. En junio 2014 un artículo trató de identificar los genes candidatos y las variantes genéticas de la PE desde una aproximación bioinformática. Entre más de 22 millones de registros en PubMed, se halló 28 000 artículos relacionados a la PE; 2 300 tenían asociación potencial de fenotipos con la PE; de ellos, se escogió 729 artículos que involucraban a 535 genes que tenían asociación 'significativa' con la PE. Los grupos de genes y los grupos ontológicos indican que la PE representa varios genotipos distintos, con diferentes contribuciones genéticas de la madre y el feto, muchas de ellas superpuestas, lo que segrega a la PE por fenotipo (preeclampsia o preeclampsia severa), origen (materno o fetal), condiciones concurrentes (como RCIU) y momento de inicio (temprano o tardío)⁽¹⁸⁾.

Además, se ha hallado muchos polimorfismos (Plmf) relacionados a la ocurrencia de la PE, por ejemplo, a la disminución de NO y aumento de citoquinas inflamatorias⁽¹⁹⁾, en la enzima convertidora de endotelina⁽²⁰⁾ y muchos otros. En Lima hemos realizado algunos estudios sobre polimorfismos en la preeclampsia, que están en progreso⁽²¹⁻²³⁾.

Predicción de la preeclampsia

Se ha tratado de identificar la probabilidad de desarrollar preeclampsia en una gestante mediante factores demográficos, análisis bioquímicos o estudios biofísicos, con biomarcadores angiogénicos, antiangiogénicos, inflamatorios, biofísicos (Doppler de la arteria uterina), solos o combinados, con la esperanza de hallar una pista. Pero, los resultados no han

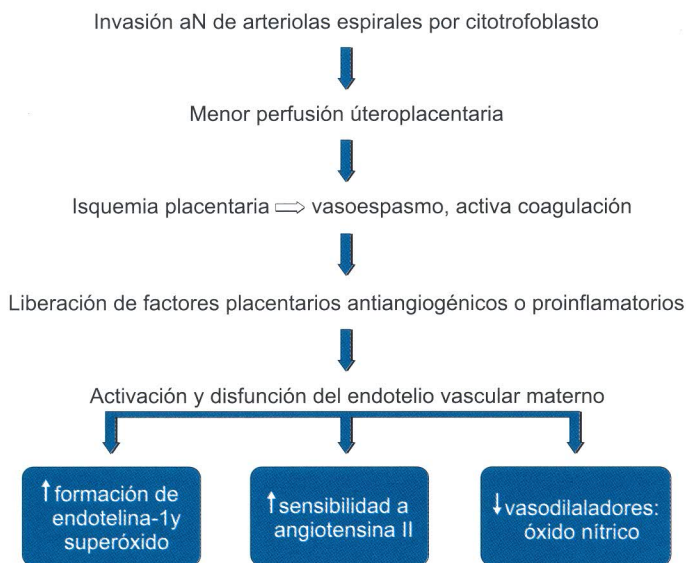


Figura 1. Disfunción endotelial en la preeclampsia.

tenido predictibilidad, tanto así que entre las Recomendaciones de la Fuerza de Trabajo (*Task Force*) de la ACOG se señala no realizar tamizaje de predicción de la preeclampsia, fuera de obtener una historia clínica apropiada, recomendación que tiene calidad de evidencia moderada y fuerza de recomendación fuerte ⁽⁶⁾. Son biomarcadores en estudio la corina, copeptina, micropartículas y miRNA, con pronóstico de eficiencia por determinar ⁽²⁴⁾.

Comunicaciones recientes vuelven a hacer énfasis en la asociación entre la alteración del factor de crecimiento placentario (PIGF) y otros biomarcadores en la mitad del embarazo y resultados adversos más adelante. Añadir la velocimetría Doppler de la arteria uterina mejora esta predicción hasta en 70%, ya que estas modalidades evalúan la mala adaptación de la placenta y de la madre al embarazo ^(25,26).

Prevención de la preeclampsia

Se ha descartado que los antioxidantes en suplementos tipo vitamina C y vitamina E sean efectivos para prevenir la preeclampsia. La administración de calcio puede ser útil para reducir la severidad de la preeclampsia solo en mujeres con ingesta baja de calcio. Y la administración de aspirina a dosis baja -60 a 81 mg- ha sido estudiada en metaanálisis de más de 30 000 gestantes ^(27,28), encontrándose un pequeño efecto en reducir la preeclampsia y sus resultados perinatales adversos, pero solo en mujeres con mucho riesgo, no así en las gestantes sin riesgo ⁽⁶⁾. Se sugiere iniciar la aspirina en mujeres con historia de preeclampsia de inicio precoz y parto pretérmino antes de las 34 0/7 semanas, o con preeclampsia recurrente, al final del primer trimestre del embarazo (calidad de evidencia moderada, fuerza de recomendación calificada). No se debe restringir la sal ni la actividad física ⁽⁶⁾. No son recomendables el reposo en cama ni administrar diuréticos, especialmente las tiazidas ⁽²⁹⁾.

Morbimortalidad materna y perinatal

Son complicaciones de la preeclampsia que ocasionan la muerte de la madre la hemorragia intracerebral, convulsiones, apoplejía, hemorragia cerebrovascular, la disfunción de órgano terminal y la muerte.

La aparición de convulsiones y/o coma es causada por hipoxia cerebral debida a intenso vasoespasmo y edema cerebral. La tomografía muestra la isquemia cerebral provocada por la trombosis y el edema, y que se manifiesta por eclampsia ⁽³⁰⁾.

Con relación a la patogénesis del síndrome (síndrome HELLP), la angiopatía de la preeclampsia aumenta el consumo de plaquetas, causa hemólisis en los microvasos y disminuye el flujo sanguíneo portal del hígado. El ligando Fas placentario daña los hepatocitos, ocasionando necrosis periportal. En mitad de las mujeres con HELLP, la activación de los factores de coagulación y de las plaquetas precipita el cuadro de coagulación intravascular diseminada, que puede no compensarse y deviene en la falla multiorgánica ⁽³¹⁾. El hematoma subcapsular hepático afecta a menos del 2% de los casos de HELLP, pero causa gran morbimortalidad materna ⁽³²⁾.

Las secuelas de la preeclampsia son: la hipertensión secundaria persistente, morbilidad neurológica, alteración renal, todas ellas relacionadas a la disfunción endotelial. Y, de acuerdo a los nuevos conocimientos, la sensibilidad a la insulina se manifiesta en la mujer con preeclampsia años después del nacimiento del bebe. Del mismo modo, la hipertensión crónica se desarrolla años después, especialmente si aparece en varios embarazos. Existe alteración renal residual ⁽³³⁾ y mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular ⁽³⁴⁾. La enfermedad coronaria aparece más temprano en la vida de la mujer, probablemente por riesgos cardiovasculares intermedios que tienen expresión en la gestación ⁽³⁵⁾.

Son complicaciones perinatales la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) –en alrededor de 20%-, la prematuridad, alteración del bienestar fetal, muerte fetal –especialmente tardía-, muerte neonatal. En el feto que nace vivo, la morbilidad neonatal consiste en hipoglicemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia e infecciones. Más adelante, estos niños pueden sufrir de hipertensión arterial, dificultad para crecer, dificultades de aprendizaje, síndrome metabólico, incluyendo obesidad, hipertensión, diabetes mellitus⁽³⁶⁾.

Diagnóstico

Lo más importante en toda gestante es hacer una historia clínica apropiada⁽¹³⁾. Como ya se ha dicho, la ACOG recomienda no hacer tamizaje (*screening*) con predictores de la PE –factores demográficos, análisis bioquímicos y/o hallazgos biofísicos-, porque les falta sensibilidad y especificidad⁽⁶⁾.

Con la experiencia y las evidencias, sugerimos conocer al detalle en toda gestante su historia médica y obstétrica, de ella y la familia, incluyendo antecedentes de preeclampsia, hipertensión arterial, obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus, hijos con restricción de crecimiento intrauterino, parto pretérmino, muerte fetal tardía o neonatal, entre otros.

La cefalea, escotomas, tinnitus, consciencia alterada pueden hacernos sospechar del compromiso cerebral, antecesor de la eclampsia y/o coma. El dolor en hipocondrio derecho o epigastrio se relaciona al compromiso hepático, con presencia de sangre debajo de la cápsula de Glisson, que en cualquier momento puede romperse espontáneamente o con un traumatismo leve (examen abdominal, uso de transductor ecográfico). La disminución de la micción nos puede señalar la afectación renal. Y así sucesivamente. Es decir, la sintomatología nos señala la disfunción de alguno de los múltiples órganos comprometidos. Es importante no esperar al hallazgo de proteinuria –y aun de la hipertensión señalada en la definición– para tomar una acción preventiva de las complicaciones serias de la preeclampsia.

Manejo de la preeclampsia

Lo que debemos tener presente es actuar cuanto antes una vez exista la sospecha que estamos frente a un cuadro de preeclampsia. Considerar que al momento del diagnóstico ya puede haber compromiso multiorgánico dependiente de la disfunción endotelial. La actuación debe ser precoz y no solo tratar los síntomas como la hipertensión. Además, la eclampsia y el síndrome Hellp pueden ocurrir con hipertensión leve o aún sin hipertensión, con plaquetopenia leve, elevaciones mínimas de las enzimas hepáticas, escasa disfunción renal, para luego progresar rápidamente al grave síndrome HELLP. Es decir, aunque no tengamos los parámetros del diagnóstico de preeclampsia, es posible que ya estén comprometidos todos los órganos y sistemas más importantes del organismo de la mujer por la disfunción endotelial.

Entre las recomendaciones de la Fuerza de Trabajo de ACOG en la preeclampsia no severa está el vigilar los

movimientos fetales por la propia madre y la monitorización de la PA dos veces por semana y de las plaquetas y enzimas hepáticas semanalmente. Determinar el crecimiento y estado fetal mediante la ecografía; realizar Doppler de la arteria umbilical si hay evidencia de RCIU. No se debe administrar agentes antihipertensivos si la PA es menor a 160/110 mmHg en la hipertensión gestacional; estos agentes serán utilizados en la PE severa con PA \geq 160/110.

Parto en la preeclampsia

Posiblemente el mayor cambio en el manejo de la preeclampsia está en el momento del parto en preeclámpticas sin signos severos de la enfermedad la que, basada en las evidencias, se sugiere sea a la 37 0/7 semanas de gestación hacia adelante, y una alerta de estar listo para cualquier ocurrencia en el puerperio⁽⁶⁾. En los casos de preeclampsia severa y condiciones maternas y fetales no estables, se indica el parto a las 34 0/7 semanas o después, tan pronto se establezca a la madre. Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud sugiere la inducción del parto en la PE severa, sin considerar la edad gestacional⁽²⁹⁾.

No demorar el parto si no se logra control materno o hay eclampsia, edema pulmonar, desprendimiento prematuro de la placenta, coagulación intravascular diseminada, HELLP, o mal estado o muerte del feto. El tipo de parto no siempre será la cesárea y dependerá de la edad gestacional del feto, su presentación, el estado del cérvix y las condiciones maternas y fetales.

Se administrará corticoesteroides para madurez pulmonar a fetos viables de 33 6/7 semana de gestación, si es que este requiere nacer pronto. La decisión de terminar el embarazo no será por los valores de proteinuria.

Si se decide por el manejo conservador (no recomendable) antes de las 34 0/7 semanas, con madre y feto estables, el embarazo será controlado en instituciones con cuidados intensivos maternos y neonatales.

Administrar SO₄Mg en la eclampsia, durante el intraparto, la cesárea y continuar las primeras 24 horas del puerperio. En el posparto, monitorizar la PA hasta 72 h y luego hasta 7 a 10 días. Al alta hospitalaria, dar instrucciones precisas sobre los signos y síntomas de PE y la importancia de acercarse de inmediato a los establecimientos de salud. Continuar con los antihipertensivos cuando la PA es \pm 150/100 mmHg.

También, tener presente que los agentes antiinflamatorios no esteroideos pueden incrementar la PA, por lo que se debe utilizar otros analgésicos en mujeres con persistencia de la hipertensión por más de un día en el puerperio⁽⁶⁾.

Manejo de la hipertensión

Durante el embarazo solo se tratará la hipertensión severa, continuándose con los agentes antihipertensivos en el posparto. No se administrarán agentes antihipertensivos o

sulfato de magnesio (SO₄Mg) si la PA es <160/110⁽⁶⁾. El SO₄Mg es mejor que otros anticonvulsivantes y debe ser utilizado vía IV/IM en la prevención y tratamiento de la eclampsia, incluso durante el trabajo de parto o cesárea y en el posparto⁽³⁷⁾. El nifedipino es también utilizado en la hipertensión severa del embarazo, con eficacia y seguridad⁽³⁸⁾.

Manejo de la eclampsia

Es importante en toda sala de atención de partos tener una bandeja que contiene bajalenguas acolchada, laringoscopio y tubo endotraqueal, material para abrir vía endovenosa (si es que no tiene ya una vía abierta, o se necesita otra), sulfato de magnesio, agentes antihipertensivos y otros. El manejo de la eclampsia es multidisciplinario, que responde al código azul para decisiones clínico-terapéuticas inmediatas, que consisten en permeabilizar la vía aérea, ventilación óptima con oxígeno y acceso intravenoso. La paciente estará en decúbito lateral.

Los niveles terapéuticos de magnesio en sangre causan vasodilatación cerebral. De esta forma se puede revertir la isquemia producida por el vasoespasmo cerebral durante el episodio de eclampsia y, lo más importante, prevenir el riesgo de eclampsia en 58%⁽³⁹⁾.

Manejo del síndrome HELLP

El mejor manejo del síndrome HELLP es considerar que, cuando diagnosticamos preeclampsia/eclampsia, ya hay compromiso multiorgánico dependiente de la disfunción endotelial, y no solo alteraciones de la coagulación y del hígado. Además, uno de los aspectos más frágiles es el del hematoma subcapsular. Tener mucho cuidado al explorar el abdomen y, dentro de la cavidad abdominal, evitar la manipulación del hígado, salvo para tratarlo si está roto. Señalar al personal del banco de sangre la necesidad de plasma, paquete globular y concentrados de plaquetas y consultar con el cirujano general y el cirujano vascular. Hacer vigilancia intensiva del estado hemodinámico. El manejo del hematoma subcapsular hepático es conservador o quirúrgico, y el segundo incluye la resección hepática, ligadura de la arteria hepática, embolización de la arteria hepática y el trasplante hepático.

Conclusiones y Recomendaciones en el manejo de la preeclampsia

La preeclampsia es una complicación del embarazo con alteraciones genéticas, inmunológicas, de implantación y

placentación, compromiso del endotelio y del flujo sanguíneo, con componentes metabólicos y estrés oxidativo, que compromete los diversos órganos y sistemas maternos, con alta morbimortalidad materna y perinatal, y repercusiones metabólicas y cardiovasculares futuras en madre e hijo.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos ha propuesto modificar la definición de preeclampsia, dejando como componente principal a la hipertensión arterial y, en los casos en que no se encuentra proteinuria, determinar el compromiso del sistema nervioso central, pulmones, hígado, riñones, entre otros. Todo ello significa que la PE es una enfermedad multisistémica, y no solo de hipertensión.

De acuerdo al ACOG, muchas veces no se interviene una gestante muy enferma y con disfunción multiorgánica, porque no se encuentra proteinuria. La cantidad de proteinuria no predice los resultados maternos o fetales. Por ello, el diagnóstico de la PE será por anamnesis materna y familiar, que tiene más importancia que los exámenes auxiliares.

El nacimiento del bebe será a las 37 0/7 semanas de gestación, por la vía más adecuada y de acuerdo a la condición materna y fetal. Vigilar intensamente la PE en el puerperio, por la posibilidad de hemorragia y persistencia del compromiso endotelial, manifestado por hipertensión y el daño de múltiples órganos. Los AINEs aumentan la PA, por lo que deben ser reemplazados en el dolor posparto.

Por evidencias de las dos últimas décadas, se debe hacer seguimiento de la mujer y de su hijo por enfermedades metabólicas, cardiovasculares y neurológicas futuras.

Tener en mente en todo embarazo la posibilidad de ocurrencia de la preeclampsia, para la cual aún no tenemos tratamiento o medidas de prevención, salvo el nacimiento del bebe y la placenta.

Toda gestante con sospecha de sufrir de preeclampsia debe ser atendida en un centro de salud que cuente con todas necesidades para una atención segura de la madre y el perinato.

Sugerimos promover la investigación sobre la preeclampsia en nuestro país, para disminuir las muertes maternas y perinatales, que continúan teniendo tasas altas al momento.

Referencias bibliográficas

- Schlembach D¹, Homuth V, Dechend R. Treating hypertension in pregnancy. *Curr Hypertens Rep.* 2015 Aug;17(8):572. doi: 10.1007/s11906-015-0572-y.
- Raio L¹, Bolla D, Baumann M. Hypertension in pregnancy. *Curr Opin Cardiol.* 2015 Jul;30(4):411-5. doi:10.1097/HCO.000000000000190.
- Confidential Enquiries into Maternal Deaths. Why mothers die 1997-1999. The fifth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, 2001.
- Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths in Infancy. 8th annual report. London: Maternal and Child Health Research Consortium, 2001.
- World Health Organization International Collaborative Study of

- Hypertensive Disorders of Pregnancy.** Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obst Gynecol* 1988;158:80-83.
6. **American College of Obstetricians and Gynecologists.** Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. Practice Guideline. WQ 244. Disponible en: <http://www.acog.org/Resources%20And%20Publications/Task%20Force%20and%20Work%20Group%20Reports/Hypertension%20in%20Pregnancy.aspx>.
 7. **Pacheco J.** Preeclampsia/eclampsia: Reto para el ginecoobstetra. *Acta Med Per.* 2006;23(2):100-11.
 8. **del Carpio Ancaya L.** Situación de la mortalidad materna en el Perú. 200-2012. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2013;30(3):461-464.
 9. **Pacheco-Romero J, Villacorta A, Del Carpio L, Velásquez E, Acosta O.** Repercusión de la preeclampsia/eclampsia en la mujer peruana y su perinato, 2000-2006. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2014;60(4):279-289.
 10. **Calle MC.** Análisis de la situación de salud de los y las adolescentes en el Perú. Disponible en: <http://www.codajic.org/sites/www.codajic.org/files/ANALISIS%20de%20SITUACION%20Salud%20de%20los%20y%20las%20Adolescentes%20y%20la%20Respuesta%20del%20MINSA.pdf>.
 11. **Ngoc NT¹, Merialdi M, Abdel-Aleem H, Carroli G, Purwar M, Zavaleta N, Campodónico L, Ali MM, Hofmeyr GJ, Mathai M, Lincetto O, Villar J.** Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ.* 2006;84(9):699-705.
 12. **Suhag A, Berghella V.** Intrauterine growth restriction (IUGR): etiology and diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2013;2:102-111.
 13. **Pacheco J, Wagner P, Williams MA, Sánchez S.** Enfermedades hipertensivas en la gestación. En: Pacheco J. *Ginecología, Obstetricia y Reproducción.* 2ª ed. Lima: REPSAC. 2007:1097-130. SMFM Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org.
 14. **SMFM Statement:** benefit of antihypertensive therapy for mild-to-moderate chronic hypertension during pregnancy remains uncertain. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jul;213(1):3-4. doi: 10.1016/j.ajog.2015.04.013.
 15. **Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):S1-S22.
 16. **Aggarwal S¹, Makris A, Hennessy A.** Linking the old and new - do angiotensin II type I receptor antibodies provide the missing link in the pathophysiology of preeclampsia? *Hypertens Pregnancy.* 2015 Aug;34(3):369-82. doi: 10.3109/10641955.2015.1051227.
 17. **Jebbink J, Wolters A, Fernando F, Afink G, van der Post J, Ris-Stalpers C.** Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome - a review. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(12):1960-1969. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.08.004.
 18. **Triche EW, Uzun A, DeWan AT, Kurihara I, Liu J, Occhiogrosso R, Shen B, Parker J, Padbury JF.** Bioinformatic approach to the genetics of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1155-61. doi: 10.1097/AOG.0000000000000293.
 19. **Sharma D, Singh A, Trivedi SS, Bhattacharji J.** Intergenotypic variation of nitric oxide and inflammatory markers in preeclampsia: A pilot study in a North Indian population. *Hum Immunol.* 2011;79:436-9. doi: 10.1016/j.humimm.2011.02.007.
 20. **Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, Perlik M, Kurzawińska G, Drews K.** [Genetic variability of endothelin-1 system in gestational hypertension and preeclampsia]. *Ginekol Pol.* 2011;82(5):363-370.
 21. **Pacheco-Romero J, Huerta D, Acosta O, Cabrera S.** Polimorfismo en el gen COMT en una muestra de gestantes normales y con restricción del crecimiento intrauterino en un hospital de Lima. *An Fac Med.* 2013;74(2):129-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v75i2.8383>
 22. **Pacheco-Romero J, Huerta D, Acosta O, Cabrera S, Vargas M.** Polimorfismo en el gen del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y su asociación con la preeclampsia. *An Fac med.* 2014;75(2):119-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v75i2.8383>
 23. **Pacheco-Romero J, Huerta D, Acosta O, Cabrera S, Vargas M.** Asociación entre el polimorfismo EDN1 G 5665T materno y la ocurrencia de preeclampsia. *An Fac Med.* 2014;75(Supl 1):S46.
 24. **Jadli A¹, Sharma N¹, Damania K², Satoskar P², Bansal V², Ghosh K¹, Shetty S¹.** Promising prognostic markers of Preeclampsia: New avenues in waiting. *Thromb Res.* 2015 Aug;136(2):189-95. pii: S0049-3848(15)00238-8. doi: 10.1016/j.thromres.2015.05.011.
 25. **Kjos K¹, Ghashghaei R¹, Klisser K¹, Woelkers D¹.** [155-POS]: Prediction of adverse outcomes with mid-pregnancy serum placental growth factor levels and uterine artery Dopplers in high risk pregnancies. *Pregnancy Hypertens.* 2015 Jan;5(1):80. doi: 10.1016/j.preghy.2014.10.161.
 26. **Khong SL¹, Kane SC², Brennecke SP³, da Silva Costa F¹.** First-trimester uterine artery Doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications. *Dis Markers.* 2015;2015:679730. doi: 10.1155/2015/679730.
 27. **Duley L, Henderson-Smith DJ, Knight M, King JF.** Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Issue 2.
 28. **Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG.** Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2014 May 20;160(10):695-703. doi: 10.7326/M13-2844.
 29. **World Health Organization recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia.** http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548335_eng.pdf.
 30. **Mahomed K.** Hypertension in pregnancy--2--eclampsia [In Process Citation]. *Cent Afr J Med* 2000; 45(9): 249-50.
 31. **Abildgaard U, Heimdal K.** Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Feb;166(2):117-23. pii: S0301-2115(12)00449-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.09.026.
 32. **Karateke A¹, Silfeler D¹, Karateke F², Kurt R¹, Guler A¹, Kartal I¹.** HELLP syndrome complicated by subcapsular hematoma of liver: a case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2014;2014:585672. doi: 10.1155/2014/585672.
 33. **Shammas AG, Maayah JF.** Hypertension and its relation to renal function 10 years after pregnancy complicated by preeclampsia and pregnancy induced hypertension. *Saudi Med J* 2000;21(2):190-192.
 34. **Sikkema JM, Bruinse HW, Visser GH, Franx A.** [Pregnancy complications as a risk factor for metabolic and cardiovascular disease in later life] [*Ned Tijdschr Geneesk.* 2006 Apr 22;150(16):898-902.
 35. **Valdés G, Quezada F, Marchant E, von Schultendorff A, Morán S, Padilla O, Martínez A.** Association of remote hypertension in pregnancy with coronary artery disease. A case-control study. *Hypertension.* 2009Apr;53(4):733-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127068.
 36. **Preece MA, Green A.** Pregnancy and inherited metabolic disorders: maternal and fetal complications. *Ann Clin Biochem* 2002 Sep;39(Pt 5):444-455.
 37. **Pacheco-Romero J.** Del Editor sobre las Guías de Hipertensión en el Embarazo del ACOG. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2013;59(4):243-246.
 38. **Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Smith M.** Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomised controlled trial. *BJOG* 2000 Jun;107(6):759-765.
 39. **McCoy S, Baldwin K.** Pharmacotherapeutic options for the treatment of preeclampsia. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(4):337-344.