

## Factores de riesgo asociados con preeclampsia severa (con criterios de severidad)

### Risk factors associated with severe pre-eclampsia (with severity criteria).

Jesús Duarte M,<sup>1</sup> María Eugenia Ezeta M,<sup>2</sup> Graciela Sánchez R,<sup>3</sup> Víctor Lee-Eng,<sup>4</sup> Socorro Romero F<sup>5</sup>

#### Resumen

La mortalidad materno-perinatal sigue siendo alta en todo el mundo. Los costos de atención también se han incrementado de forma alarmante. Existen factores de riesgo bien determinados asociados con la posibilidad de que un embarazo se complique con preeclampsia; sin embargo, una vez diagnosticada no existen criterios que ayuden a identificar a las pacientes con posibilidad de tener criterios de severidad. Muchos de los factores de riesgo asociados con la aparición de la preeclampsia se encuentran con mayor frecuencia en las pacientes que muestran criterios de severidad, pero, sobre todo, estas pacientes manifiestan la enfermedad en edades gestacionales tempranas. Existe gran evidencia en cuanto a la utilidad de dividir a la preeclampsia según la edad gestacional a la que ocurre, considerando que la preeclampsia es más un complejo sindrómico con diferentes manifestaciones que un padecimiento único con diversos estados de gravedad. Es necesario y urgente identificar los factores que puedan predecir de forma segura la aparición de complicaciones en las pacientes con preeclampsia.

**PALABRAS CLAVE:** Preeclampsia; mortalidad materno-perinatal; edad gestacional.

#### Abstract

Maternal-perinatal mortality remains high worldwide. The costs of care have also increased alarmingly. There are well-established risk factors associated with the possibility of a pregnancy being complicated by pre-eclampsia; however, once diagnosed there are no criteria that help identify those patients with the possibility of developing severity criteria. Many of the risk factors associated with the development of pre-eclampsia are found more frequently in patients who develop severity criteria, but especially these patients develop the disease at early gestational age. There is a great deal of evidence as to the utility of dividing pre-eclampsia according to the gestational age to which it is presented, considering that pre-eclampsia is more a syndromic complex with different presentations than a single disease with different states of gravity. It is necessary and urgent to identify those factors that can safely predict the development of complications in patients with pre-eclampsia.

**KEYWORDS:** Pre-eclampsia; Perinatal mortality; Gestational age.

<sup>1</sup> Internista. Colegio de Medicina Interna de México. Fellow of American College of Physicians. Maestría en investigación clínica. Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna de la UAEMex.

<sup>2</sup> Residente de Medicina Interna, UAEMex.

<sup>3</sup> Licenciada en Enfermería, especialista en enfermo en estado crítico. Maestría en Administración de Hospitales. Universidad Mexicana de Innovación en Negocios. Supervisora de Enfermería Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México, México.

<sup>4</sup> Internista. Colegio de Medicina Interna de México.

<sup>5</sup> Doctora en investigación clínica. Centro de Investigación en Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac.

**Recibido:** 18 de noviembre 2019

**Aceptado:** 27 de enero 2020

#### Correspondencia

Jesús Duarte M  
jesusdm3@yahoo.com.mx

**Este artículo debe citarse como:** Duarte MJ, Ezeta MME, Sánchez RG, Lee-Eng V, Romero FS. Factores de riesgo asociados con preeclampsia severa (con criterios de severidad). Med Int Méx 2022; 38 (1): 99-108.

## ANTECEDENTES

Los países industrializados reportan poco más de 60 mil muertes anuales asociadas con la preeclampsia.<sup>1</sup> Desde hace una década se han implementado estrategias encaminadas a tratar de disminuir la incidencia de muertes maternas por esta enfermedad; sin embargo, muchos de los países comprometidos con esta reducción (incluido México) no han logrado cumplir las metas y los índices de mortalidad materna permanecen altos.<sup>2</sup> Y no solo los índices de mortalidad materna se encuentran fuera del compromiso mundial, sino que ahora la muerte neonatal se ha incrementado de forma importante. Actualmente se estima que el 10% de todas las muertes neonatales están asociadas con preeclampsia (se estiman aproximadamente 50,000 muertes neonatales al año), y la mayor parte de ellas están ocasionadas por prematuridad, secundaria al intento de salvar la vida de la madre.<sup>3,4</sup>

La prematuridad iatrogénica constituye una de las principales complicaciones neonatales ocurrida en los embarazos complicados con preeclampsia, sobre todo en los casos en los que sobrevienen criterios de severidad, además de la restricción en el crecimiento intrauterino que se observa en estos fetos.<sup>5,6</sup>

El pronóstico del feto en un embarazo complicado con preeclampsia depende de varios factores, como la edad gestacional al momento del parto, la severidad de la enfermedad, el tratamiento que se haya proporcionado y la comorbilidad materna. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta una mortalidad fetal de aproximadamente el 2.2% y mortalidad perinatal del 2.4%.<sup>7</sup>

Además, la necesidad de cuidados intensivos en los fetos de embarazos complicados con preeclampsia es mucho mayor que en los embarazos normales y el retraso en el crecimiento intrauteri-

no es más frecuente y severo en la preeclampsia, sobre todo en los cuadros más graves.<sup>7,8</sup>

Por todo esto es importante tratar de identificar a las pacientes con posibilidades de manifestar criterios de severidad, con la finalidad de planificar mejor la vigilancia y el tratamiento de la madre y del feto.

## LA PREECLAMPSIA COMO SÍNDROME

Sibai<sup>8</sup> afirma que los criterios utilizados para establecer el diagnóstico de preeclampsia son confusos y no confiables y, además, no son capaces de predecir la evolución clínica de las pacientes.

La hipertensión arterial sistémica y la proteinuria aún se consideran el patrón de referencia del diagnóstico de preeclampsia;<sup>9</sup> sin embargo, las enfermedades que pueden sobrevenir durante el embarazo y que se manifiestan con hipertensión arterial y proteinuria son variadas, incluso la endoteliosis glomerular que se consideraba patognomónica de la preeclampsia en la actualidad se considera un cambio estructural secundario a la acción de factores antiangiogénicos en general.<sup>10,11,12</sup>

Esto ha incrementado el riesgo de que se considere que una paciente tiene preeclampsia cuando en realidad tiene otra enfermedad, por ejemplo lupus eritematoso sistémico.<sup>12,13</sup>

Si con los criterios diagnósticos no es posible establecer el diagnóstico específico y además tampoco pueden predecirse distintos grados de severidad, esto explica que no solo la incidencia de mortalidad materna debido a la preeclampsia no haya disminuido, sino que los costos por su atención se hayan incrementado de forma importante. Tan solo en Estados Unidos se calcula un gasto anual de 20 mil millones de dólares. Esto ocasionado por la actitud de muchos cen-

tros hospitalarios que prefieren hospitalizar a la paciente con preeclampsia (incluso en áreas de cuidados críticos) para mantenerla monitoreada.<sup>14,15</sup>

Pese al intenso trabajo mundial, aun no contamos con algún signo, síntoma o hallazgo de laboratorio que sea capaz de predecir de forma segura la evolución de las pacientes con preeclampsia.<sup>6,16,17,18</sup>

Los numerosos estudios realizados en cuanto a predicción, prevención y tratamiento han sido sumamente discordantes. Sobre todo, cuando se comparan los estudios pequeños (que habitualmente son más homogéneos) con los estudios multicéntricos.<sup>19</sup> Esto puede tomarse como una prueba indirecta de que la preeclampsia es más bien un complejo sindromático.

Además, las pacientes con preeclampsia no guardan un patrón evolutivo homogéneo, por lo que actualmente se considera a la preeclampsia un síndrome con diferentes tipos de manifestación, sobre todo las pacientes que la padecen antes de llegar a un embarazo de término, es decir antes de la semana 37 de gestación. Este tipo de pacientes con mucha frecuencia tiene una evolución más grave que las que la manifiestan luego de la semana 37 de gestación. Aproximadamente un 10% de las pacientes con preeclampsia la manifiestan de forma temprana y su evolución es peor que las que la manifiestan luego de la semana 37 de gestación.<sup>20,21</sup>

No solo la edad gestacional a la que ocurre la preeclampsia influye en la evolución inmediata de la enfermedad. A largo plazo, en las pacientes con preeclampsia luego de la semana 37 de gestación el riesgo cardiovascular se incrementa dos veces, pero en las que la padecen antes de la semana 37, este riesgo es 8 o incluso 10 veces mayor que en la población en general.<sup>22-25</sup>

Los cuadros de preeclampsia temprana habitualmente son más graves y causan afección órgano-sistémico más importante que los cuadros tardíos. La preeclampsia temprana representa un riesgo 20 veces mayor de muerte materna en relación con la tardía, recurre en subsiguientes embarazos cuatro veces más y el riesgo cardiovascular de estas pacientes se triplica.<sup>21-25</sup>

Con todo lo anterior, la división actual de la preeclampsia basada en la existencia de criterios de severidad que denota el daño de órganos blanco en el proceso debería conceptualizarse como dos tipos de preeclampsia fisiopatológicamente distintos.<sup>26</sup> Sin embargo, aunque la hipótesis de los diferentes tipos patológicos dentro del grupo de preeclampsia es atractiva, es importante considerar que si no existen biomarcadores específicos (factores antiangiogénicos), el diagnóstico debe ser puesto en duda, además, estos biomarcadores funcionan como marcadores de riesgo.

Por tanto, deben considerarse puntos clave en el diagnóstico de la preeclampsia.

1. La preeclampsia puede ocurrir incluso sin proteinuria
2. Existen subtipos de preeclampsia.
3. Es importante el antecedente de preeclampsia ya sea en la madre de la paciente o en algún otro embarazo.
4. Debe considerarse la edad gestacional.
5. Debe considerarse la existencia de retraso en el crecimiento intrauterino.<sup>20,27</sup>

Por otro lado, se ha demostrado que los antecedentes maternos son fundamentales en la aparición de embarazos complicados con preeclampsia.

Si la paciente tuvo retraso en el crecimiento intrauterino o bien es hija de una madre con preeclampsia, la posibilidad de que su embarazo se complique con preeclampsia se incrementa, y más aún si ambos antecedentes coexisten (es decir, hay retraso en el crecimiento intrauterino en un embarazo complicado con preeclampsia) no solo es más frecuente la preeclampsia, sino que su evolución es más grave.<sup>28</sup>

Un estudio noruego demostró que el antecedente de haber nacido de un embarazo con preeclampsia se asoció con un riesgo del doble de padecer también preeclampsia en su primer embarazo, sobre todo con criterios de gravedad.<sup>29</sup>

Con todo lo anterior es razonable también incluir los antecedentes familiares entre los factores de riesgo, tanto para la aparición de preeclampsia, como también de mala evolución.

## FISIOPATOLOGÍA

Si bien la causa de la preeclampsia aún se desconoce, es universalmente aceptado que los problemas de placentación originan todos los problemas perfusorios placentarios.<sup>30</sup>

Las alteraciones de placentación ocasionan un sistema vascular de alta resistencia y poca capacidad, lo que ocasiona un estado de hipoxia crónica en el lecho placentario.<sup>26,31</sup>

La explicación fisiopatológica de la diferencia en los cuadros tempranos y tardíos de la preeclampsia se fundamenta en las alteraciones de la angiogénesis placentaria en los casos tempranos y las alteraciones en la resistencia vascular local de los tardíos.<sup>26,30</sup>

La circulación placentaria depende de un delicado equilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras (esto por la falta de inervación en los vasos placentarios). El incremento en la

vasoconstricción placentaria observada en la preeclampsia se debe al aumento en la sensibilidad de la vasculatura local a las sustancias vasoconstrictoras. Además, se ha observado menor activación de los canales de potasio sensibles a ATP, lo que limita la relajación de los vasos placentarios.<sup>30</sup>

Finalmente, aunque existen reportes de alteraciones a nivel del grado de angiogénesis placentaria, estas alteraciones observadas en la preeclampsia no han sido consistentes. Por un lado, las alteraciones capilares han resultado muy evidentes en algunos reportes, pero en otros ni siquiera se encuentran. La difusión de oxígeno capilar placentaria no es distinta entre embarazos normales y los complicados con preeclampsia, las alteraciones capilares reportadas en el cordón umbilical tampoco han sido consistentes.<sup>32,33,34</sup>

Toda esta heterogeneidad en los cuadros de preeclampsia se ha explicado considerando que los eventos fisiopatológicos son distintos según la edad gestacional de aparición del problema. Esto es, las placentas de embarazos con preeclampsia de forma tardía prácticamente no muestran alteraciones, a diferencia de las placentas con preeclampsia ocurrida a edades más tempranas.

Egbor argumenta que la división de la preeclampsia en temprana y tardía ayuda a resolver este tipo de controversia. Existe mayor reducción en la angiogénesis placentaria en embarazos con preeclampsia temprana, a diferencia de la preeclampsia tardía en la que prácticamente no existen alteraciones vasculares placentarias, incluso argumenta que el grado de angiogénesis está incrementado en este último grupo de pacientes.<sup>26</sup>

La reducción marcada en la angiogénesis observada en la preeclampsia temprana se asocia con una concentración más alta de factores antiangiogénicos. El sFlt-1 (forma

soluble de la tirosinacinasasa-1 similar al fms) se produce ante la presencia de un lecho placentario hipóxico, en un intento de intensificar la perfusión disminuyendo el calibre de los vasos de por sí ya escasos a nivel placentario. Aunque no hay una explicación clara para esta diferencia, la posibilidad de una interacción compleja entre factores vasoactivos, angiogénicos y antiangiogénicos pudiera alterar la proliferación de células endoteliales microvasculares.<sup>35,36,37</sup>

Estos cambios conducen a la sobreexpresión de los factores antiangiogénicos, como el receptor soluble tipo 1 del VEGF (factor de crecimiento vasculoendotelial), que limita la interacción del VEGF y PIGF (factor de crecimiento placentario) con sus respectivos receptores, lo que limita la angiogénesis y el efecto vasodilatador.<sup>38,39</sup>

Estos efectos a manera de resumen funcionan de la siguiente manera.

En primera instancia existen problemas de placentación, esto lleva a un estado de hipoperfusión placentaria con su consecuente hipoxia (el papel de la hipoxia a nivel placentario ha sido controvertido, se argumenta que el nivel de hipoxia es muy diferente entre una preeclampsia leve y una severa, lo que puede explicar que no haya diferencia en el índice de pulsatilidad en la arteria umbilical entre pacientes con preeclampsia leve y los embarazos normales).<sup>32,33,34</sup>

Al no existir una adecuada perfusión placentaria entonces se sintetizan factores antiangiogénicos en un intento de mantener la perfusión placentaria al incrementar la presión de los vasos sanguíneos, primero locales (placentarios) y finalmente sistémicos (incluso a nivel glomerular –endoteliosis–). Por otro lado, este estado de hipoperfusión placentario genera una cantidad importante de radicales libres y síntesis de citoquinas proinflamatorias que provocan disfunción

endotelial de forma sistémica y producen un estado protrombótico.<sup>38,39,40</sup>

La hipoperfusión placentaria incrementa la sensibilidad de los vasos placentarios a diferentes vasoconstrictores (angiotensina II, endotelina 1 y 2, tromboxanos, etc.). Existen alteraciones locales en la respuesta a la adenosina y graves problemas para la síntesis de NO (óxido nítrico).

Está claro que la afección vascular de la placenta es mucho mayor en la preeclampsia temprana, pero no hay una explicación clara para esta diferencia, es posible que se deba a la mayor producción de factores proangiogénicos.<sup>30,36,37</sup>

El VEGF es un factor mitogénico, actúa principalmente en las células endoteliales a través de receptores dependientes de la actividad tirosinacinasasa, como el receptor tipo 1 de VEGF (Flt-1). La función angiogénica del VEGF es evidente en embarazos normales, lo que no ocurre en los embarazos complicados con preeclampsia. El factor soluble estimulante del receptor tipo tirosina cinasa (sFlt-1) evita la interacción del receptor con el VEGF y limita la angiogénesis, las concentraciones de este factor son cinco veces más altas en las pacientes con preeclampsia severa que en la leve, además, las concentraciones son más altas en pacientes con preeclampsia y con fetos con retardo en el crecimiento intrauterino.<sup>41,42</sup>

El VEGF influye en la adecuada proliferación del trofoblasto, en el desarrollo de la vasculatura embrionaria y en el desarrollo apropiado de los vasos maternos y fetales,<sup>37,41,42</sup> lo que explica que los embarazos con preeclampsia de forma temprana tengan mayor daño perfusorio placentario y mayor afección endotelial sistémica.

Si no logramos un consenso general para considerar a la preeclampsia un síndrome con diferentes manifestaciones, no será posible es-

tandarizar los cuidados de estas pacientes, lo que históricamente ha llevado a resultados adversos. Por otro lado, es alarmante el incremento tan importante en la mortalidad perinatal debido a la preeclampsia, sobre todo por la prematuridad iatrógena a la que se ven expuestos estos fetos. La mortalidad perinatal es mayor en los fetos de embarazos con preeclampsia severa, esto debido, sobre todo, a prematuridad y a los propios problemas en la perfusión placentaria.<sup>43,44,45</sup>

### EFFECTO DE LOS FACTORES DE RIESGO

Considerada la preeclampsia un complejo sindromático, cuya principal división puede hacerse según la edad gestacional a la que ocurre, esto es temprana cuando se manifiesta antes de las 37 semanas de gestación y tardía cuando es de las 37 semanas en adelante,<sup>9</sup> se basa en la afección endotelial más severa y con mayores probabilidades de que ocurran complicaciones órgano-sistémicas en las manifestaciones tempranas. Por otro lado, en la preeclampsia temprana existen más datos de hipoperfusión placentaria crónica, que se traduce en retraso en el crecimiento intrauterino.<sup>26,46</sup>

Con esta división es posible analizar de forma más objetiva el efecto de los factores de riesgo posiblemente asociados con la aparición de criterios de severidad.<sup>46,47</sup>

Recordemos que la evolución de cada uno de los tipos clínicos que conforman al síndrome no es predecible. La hipertensión gestacional puede evolucionar a preeclampsia hasta en el 50% de las pacientes que la padecen antes de la semana 32 y sólo en el 10% de quienes lo hacen luego de la semana 38.<sup>48</sup>

Por otro lado, la preeclampsia leve puede evolucionar hacia una severa (es decir a preeclampsia con criterios de severidad) de forma lenta o incluso de forma abrupta.<sup>49</sup>

Se han identificado factores de riesgo asociados con la aparición de la preeclampsia. Sin embargo, una vez identificada ésta, es importante identificar a las pacientes con posibilidades de mostrar datos de severidad y con ello planear su vigilancia y tratamiento.<sup>49,50</sup>

Algunos factores que se han asociado con el riesgo de preeclampsia con mucha frecuencia se asocian con la aparición de criterios de severidad.

La división inicial del síndrome, en temprana y tardía, también se sustenta en las alteraciones placentarias existentes entre estos dos grupos, además que el comportamiento clínico entre estos dos tipos es totalmente diferente. En un estudio sudafricano, Van der Merwe<sup>46</sup> observó diferencias significativas al comparar las placentas de embarazos con preeclampsia temprana en relación con la tardía. Las placentas de embarazos con preeclampsia temprana son más pequeñas, tienen mayor número de zonas con infartos isquémicos y tienen más datos de inmadurez que su contraparte tardía.

Algunos factores maternos asociados con la posibilidad de padecer preeclampsia se observan con más frecuencia en pacientes que manifiestan criterios de severidad. Pero el peso de cada uno de estos factores para predecir la aparición de los criterios de severidad no se ha estudiado hasta la fecha. Y en países como el nuestro es importante identificar a las pacientes con mayor riesgo de afección órgano-sistémica grave. Una vez identificadas las pacientes con preeclampsia y posibilidad de manifestar criterios de severidad será posible planear mejor las estrategias terapéuticas antes de que se agraven y con ello disminuir su morbilidad y mortalidad y la de los fetos (además de disminuir los costos de atención).<sup>51</sup>

Tomemos en cuenta los factores asociados con la aparición de preeclampsia que más peso tienen.

Es prudente dividir los factores de riesgo en inherentes a la madre y los relacionados con hipoperfusión placentaria.

En 2005 Sánchez-Sarabia publicó las características clínico-epidemiológicas de la preeclampsia severa. Entre ellas se encuentran: edad entre 15 y 20 años, procedencia de medio socioeconómico bajo y ser primigesta. Además, el antecedente de preeclampsia.<sup>52</sup>

En el estudio de Guzmán-Juárez de 2012 se observó que la primigravidez, el antecedente de hipertensión gestacional o preeclampsia en el embarazo previo, índice de masa corporal mayor a 30 y edad mayor a 35 años eran los factores más importantes.<sup>53</sup>

La Guía de práctica clínica mexicana de preeclampsia de 2010 muestra el peso específico de cada uno de los factores asociados con la aparición de preeclampsia muchos de ellos presentes con mayor frecuencia en pacientes que manifiestan criterios de severidad. Los que mayor peso tienen se muestran en el **Cuadro 1**.<sup>48</sup>

Entre los antecedentes maternos figuran la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus y antecedente de síndrome antifosfolipídico.

Los factores maternos enunciados auxilian al momento de considerar probable la aparición de criterios de severidad en una mujer con

preeclampsia. Estos mismos factores mejoran su rendimiento si se agregan datos de hipoperfusión placentaria, como el incremento en la pulsatilidad de las arterias uterinas y retraso en el crecimiento intrauterino.<sup>54,55</sup>

En términos generales las pacientes con preeclampsia temprana con más frecuencia son primigrávidas, tienen antecedentes de preeclampsia en su familia (madre) y tienen productos con retraso en el crecimiento intrauterino. Si además tienen antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión o de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, el riesgo es mucho mayor.

Pasos sugeridos para identificar a pacientes con preeclampsia en riesgo de manifestar criterios de severidad.

1. Dividir a las pacientes con preeclampsia según la edad gestacional a la que la padecen en: preeclampsia temprana (antes de la semana 37 de gestación) y tardía (de la semana 37 en adelante).
2. Identificar antecedentes maternos asociados:
  - a. Primigravidez.
  - b. Edades extremas (menos de 20 años o más de 35 años).
  - c. Comorbilidades: diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome antifosfolipídico, tabaquismo.

**Cuadro 1.** Factores de riesgo maternos

Factor	RR (IC95%)	Evidencia
Anticuerpos antifosfolipídicos	9.72 (4.34-21.75)	Ila
Antecedente de preeclampsia	7.19 (5.85-8.83)	Ila
Embarazo gemelar	2.93 (2.04-4.21)	Ila y IIb
Primigravidez	2.91 (1.28-6.61)	Ila
Antecedentes familiares (madre)	2.90 (1.70-4.93)	Ila

- d. Antecedente de ser hija de madre con preeclampsia.
3. Evidencia de hipoperfusión placentaria crónica.
    - a. Retraso en el crecimiento intrauterino.
    - b. Alteración en la pulsabilidad de las arterias uterinas.

Si bien este proceso de selección no se ha estudiado en nuestro centro hospitalario, estamos llevando a cabo protocolos de investigación para determinar su utilidad.

## REFERENCIAS

1. Maynard SE, Karumanchi S. Angiogenic Factors and Pre-eclampsia. *Semin Nephrol* 2011; 31 (1): 33-46. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.004.
2. Ronsmans C, Campbell O. Quantifying the fall in mortality associated with interventions related to hypertensive diseases of pregnancy. *BMC Public Health* 2011; 11(Suppl 3): S8. doi: 10.1186/1471-2458-11-S3-S8.
3. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from pre-eclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol* 2012; 36: 56-59. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011.
4. WHO. World health report: make every mother and child count. Geneva: WHO; 2005. p. 63.
5. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-1890. [PubMed: 12057549]. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08778-0.
6. Goel A, Rana S. Angiogenic factors in pre-eclampsia: potential for diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22 (6): 643-650. doi: 10.1097/MNH.0b013e328365ad98.
7. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. Pre-eclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 921-31. doi: 10.1016/j.ajog.2005.10.813.
8. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical pre-eclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 481.e1-481.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.07.048.
9. Leis-Márquez MT, Rodríguez-Bosch MR, García-López MA, Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Diagnóstico y tratamiento de la pre-eclampsia-eclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2010; 78 (6): S461-S525.
10. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 267-276.
11. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006; 15: 148-155. doi: 10.1191/0961203306lu2281rr.
12. Catalano PM. Management of obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109 (2 Pt 1): 419-433. doi: 10.1097/01.AOG.0000253311.44696.85.
13. Ihle BU, Long P, Oats J. Early onset pre-eclampsia: recognition of underlying renal disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 79-81. doi: 10.1136/bmj.294.6564.79.
14. Powe CE, Thadhani R. Diabetes and the kidney in pregnancy. *Semin Nephrol* 2011; 31: 59-69. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.006.
15. Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, Atrash H, Smith J. Pregnancy-related mortality surveillance: United States, 1987-1990. *MMWR CDC Surveill Summ* 1997; 46: 17-36.
16. Mathers CD, Lopez AD, Murray CJL. The burden of disease and mortality by condition: data, methods, and results for 2001. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al., editors. *Global burden of disease and risk factors*. Vol. Chapter 3. Washington, DC: World Bank; 2006. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11808/>.
17. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: diagnosis and management of pre-eclampsia and eclampsia: number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-167. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01747-1.
18. Ganzevoort W, Rep A, de Vries JI, Bonsel GJ, Wolf H. Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 495-503. doi: 10.1016/j.ajog.2006.02.012.
19. Rana S, Powe C, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel F, Levine R, Lim K, Wenger J, Thadhani R, Karumanchi S. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected pre-eclampsia. *Circulation* 2012; 125: 911-919. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361.
20. Myatt L, Redman CW, Staff AC, Hansson S, Wilson ML, Laivuori H, Poston L, Roberts JM, for the Global Pregnancy CoLaboratory (COLAB) Strategy for Standardization of Pre-eclampsia Research Study Design. *Hypertension* 2014; 63: 1293-1301. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02664.
21. Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *JAMA* 2013; 309: 2445-2446. doi: 10.1001/jama.2013.6235.
22. Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, Wang FL, Fraser WD. Impact of pre-eclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 203-209. doi: 10.1093/aje/155.3.203.

23. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension* 2010; 56: 166-171. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150078.
24. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001; 323: 1213-1217. doi: 10.1136/bmj.323.7323.1213.
25. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974. doi: 10.1136/bmj.39335.385301.BE.
26. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *Br J Obstet Gynecol* 2006; 113: 580-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00882.x.
27. Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122-1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
28. Zetterstrom K, Lindeberg S, Haglund B, Magnuson A, Hansson U. Being born small for gestational age increases the risk of severe pre-eclampsia. *BJOG* 2007; 114: 319-324. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01231.x.
29. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Ronning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ* 2005; 331: 877. doi: 10.1136/bmj.38555.462685.8F.
30. Escudero C, Puebla C, Westermeier F, Sobrevia L. Potential cell signaling mechanisms involved in differential placental angiogenesis in mild and severe pre-eclampsia. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7: 475-485. doi: 10.2174/157016109789043865.
31. Mayhew TM, Ohadike C, Baker PN, Crocker IP, Mitchell C, Ong SS. Stereological investigation of placental morphology in pregnancies complicated by pre-eclampsia with and without intrauterine growth restriction. *Placenta* 2003; 24: 219-26. doi: 10.1053/plac.2002.0900.
32. Luzi G, Caserta G, Iammarino G, Clerici G, Di Renzo GC. Nitric oxide donors in pregnancy: fetomaternal hemodynamic effects induced in mild pre-eclampsia and threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 101-9. doi: 10.1046/j.1469-0705.1999.14020101.x.
33. Rajakumar A, Brandon HM, Daftary A, Ness R, Conrad KP. Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors over-expressed in pre-eclamptic placentae. *Placenta* 2004; 25: 763-9. doi: 10.1016/j.placenta.2004.02.011.
34. Semenza GL. Life with oxygen. *Science* 2007; 318: 62-4. doi: 10.1126/science.1147949.
35. Escudero C, Sobrevia L. A hypothesis for pre-eclampsia: Adenosine and inducible nitric oxide synthase in human placental microvascular endothelium. *Placenta* 2008; 29: 469-83. doi: 10.1016/j.placenta.2008.02.008.
36. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T, Osuga Y, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of pre-eclampsia. *Endocrinology* 2004; 145: 4838-45. doi: 10.1210/en.2004-0533.
37. Nevo O, Soleymanlou N, Wu Y, Xu J, Kingdom J, Many A, et al. Increased expression of sFlt-1 in vivo and in vitro models of human placental hypoxia is mediated by HIF-1. *Am J Physiol* 2006; 291: R1085-R1093. doi: 10.1152/ajpregu.00794.2005.
38. Roberts JM, Catov JM. Pre-eclampsia more than 1 disease: or is it? *Hypertension* 2008; 51: 989-90. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100248.
39. LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia. *Hypertension* 2008; 51: 982-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.108837.
40. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding pre-eclampsia. *Science* 2005; 308: 1592-4. doi: 10.1126/science.1111726.
41. Sgambati E, Marini M, Zappoli TGD, Parretti E, Mello G, Orlando C, et al. VEGF expression in the placenta from pregnancies complicated by hypertensive disorders. *BJOG* 2004; 111: 564-70. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00143.x.
42. Chung JY, Song Y, Wang Y, Magness RR, Zheng J. Differential expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), endocrine gland derived-VEGF, and VEGF receptors in human placentas from normal and pre-eclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2484-90. doi: 10.1210/jc.2003-031580.
43. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, et al. National Institute of Child Health and Human Development Network of maternal-fetal medicine units. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 66-71. doi: 10.1067/mob.2002.120080.
44. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. Pre-eclampsia, gestational hypertension, and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 921-31. doi: 10.1016/j.ajog.2005.10.813.
45. Bates DO, MacMillan PP, Manjaly JG, Qiu Y, Hudson SJ, Bevan HS, et al. The endogenous anti-angiogenic family of splice variants of VEGF, VEGF<sub>xxx</sub>b, are down-regulated in pre-eclamptic placentae at term. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110: 575-85. doi: 10.1042/CS20050292.
46. van der Merwe JL, Hall DR, Wright C, Schubert P, Grové D. Are early and late pre-eclampsia distinct subclasses of the disease-what does the placenta reveal? *Hypertens Pregnancy* 2010, 29 (4): 457-67. doi: 10.3109/10641950903572282.

47. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from pre-eclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 533-8. doi: 10.1016/s0029-7844(00)01223-0.
48. Leis-Márquez MT, Rodríguez-Bosch MR, García-López MA, Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Diagnóstico y tratamiento de la pre-eclampsia-eclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2010; 78 (6): S461-S525.
49. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe pre-eclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1408-12. doi: 10.1016/0002-9378(91)90379-6.
50. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-6. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03577-7.
51. Garovic VD, Hayman SR. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 613-22. doi: 10.1038/ncp-neph0623.
52. Sánchez Sarabia. Pre-eclampsia severa, eclampsia, síndrome de HELLP, comportamiento clínico. *Revista de Medicina de Oaxaca*, 2005; 48: 004.
53. Guzmán-Juárez. Factores asociados con hipertensión gestacional y pre-eclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2012; 80 (7): 461-466.
54. Critchfield AS, Paulus JK, Farez R, Urato AC. Abnormal analyte pre-eclampsia: do the second trimester maternal serum analytes help differentiate pre-eclampsia subtypes? *J Perinatol* 2013; 33: 754-758. doi: 10.1038/jp.2013.55.
55. Plasencia W, Maíz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides H. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 742-749. doi: 10.1002/uog.5157.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.