

# Consenso de Obstetricia FASGO 2017

## "Estados hipertensivos y embarazo"

**Coordinador:** LAPIDUS, Alicia - SAHE

**Expertos:** LOPEZ, Nidia – SAHE

MALAMUD, Julio – ROSARIO

NORES FIERRO, José – CÓRDOBA

PAPA, Sara Inés – MENDOZA

### 1. INTRODUCCIÓN

La HTA complica el 5 al 15% de los embarazos. La incidencia de la preeclampsia ha aumentado un 25% en las últimas 2 décadas en los Estados Unidos y unas 50 000 a 60 000 muertes por año en el mundo son atribuibles a esta patología<sup>1</sup>

La Preeclampsia (PE) es una enfermedad multisistémica de causa desconocida que afecta únicamente al embarazo humano. Es una complicación grave que puede manifestarse en la segunda mitad del embarazo, en el parto o en el puerperio inmediato, siendo una importante causa de mortalidad materna y de morbimortalidad perinatal<sup>2</sup>.

La misma se caracteriza por una respuesta inmunológica anormal materna como resultado de la implantación del producto de la concepción, que se manifiesta a través de una función endotelial alterada, representada por la activación de la cascada de la coagulación, y un aumento de la resistencia vascular periférica y de la agregación plaquetaria<sup>3</sup>.

Este síndrome tiene un periodo de evolución preclínico, antes de las 20 semanas de gestación, y un periodo clínico, el cual se presenta en la segunda mitad del embarazo con hipertensión asociado a proteinuria y alteraciones sistémicas<sup>4,5</sup>. Cuanto más grave sea la PE más temprano comenzará la etapa clínica, siendo ésta el estadio final de una cadena de eventos que comienzan incluso antes de la concepción<sup>5</sup>. Se asocia a factores de riesgo como: historia de preeclampsia familiar o PE en un embarazo previo, primiparidad, embarazo múltiple, obesidad, trombofilias y enfermedades crónicas preexistentes tales como hipertensión, resistencia a la insulina o diabetes<sup>6</sup>.

El **síndrome materno** del estadio clínico en los casos más graves se asocia a un **síndrome fetal** compuesto por restricción del crecimiento, oligohidramnios e hipoxia fetal<sup>7</sup>. Es una de las principales causas de mortalidad materna, fetal y neonatal especialmente en los países de bajos y medianos ingresos por la desigualdad de acceso a los servicios de salud. Por eso el mayor avance para disminuir la mortalidad por este síndrome es el acceso universal a la atención hospitalaria y al control prenatal permitiendo diagnosticar las formas graves tempranamente, y prevenir la Eclampsia con la administración oportuna de sulfato de magnesio o el ACV con las drogas para descenso rápido de la presión arterial (PA) permitiendo decidir el momento oportuno para el parto que es el único tratamiento definitivo de la Preeclampsia<sup>8</sup>. Se relaciona también a restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), al parto pretérmino espontáneo o iatrogénico (por decisión médica) y a la muerte fetal intrauterina por lo cual además de un aumento de la morbilidad materna aumenta la morbilidad neonatal.

Para la OMS es la segunda causa de complicación materna grave luego de las hemorragias post-parto requiriendo internación en unidades de cuidados intensivos poniendo en peligro sus vidas y desarrollando secuelas a largo plazo<sup>9</sup>. Además aquellas mujeres que padecieron una PE asociada a parto pretérmino antes de las 34 semanas presentan un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular a edad temprana de su vida<sup>10</sup>, probablemente por padecer una enfermedad vascular previa a su embarazo como hipertensión crónica, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, obesidad o sobrepeso, enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso o síndrome anti fosfolípidos, entre otras patologías que generan alteración de la función endotelial.

En el mundo existen numerosas guías de diagnóstico y tratamiento. En este capítulo intentaremos mostrar lo más actualizado, entendiendo que muchas veces las recomendaciones emanadas de sociedades científicas de otros países pueden representar a esas poblaciones y no ser reproducibles en la nuestra

## 2. FISIOPATOLOGÍA

Un importante factor predisponente, es una respuesta materna anormal durante el periodo de placentación, pero no es la causa de la PE. Por lo tanto, la placentación anormal es una enfermedad independiente, producida por los genes fetales (paternos) que generan en la madre una respuesta inflamatoria exagerada, que probablemente por una susceptibilidad particular del endotelio generada por factores de riesgo pre gestacionales como diabetes, hipertensión o enfermedades relacionadas con el endotelio desencadena el llamado síndrome materno de esta enfermedad<sup>7</sup>.

Una inadecuada remodelación de las arterias espiraladas genera un medio ambiente hipóxico que gatilla una compleja cascada de eventos que inducen una función endotelial anormal característica de la Preeclampsia. Esto modifica el tono y la permeabilidad vascular siendo la causa de la hipertensión y la proteinuria.

La primera etapa de la enfermedad es asintomática, caracterizada por hipoperfusión e hipoxia placentaria generando trombosis e infarto en las vellosidades aumentando la producción y liberación de ciertos factores en la circulación materna que causan un estado de inflamación generalizada y activación del endotelio induciendo la segunda etapa de la enfermedad caracterizada por vasoconstricción, reducción del volumen plasmático y activación de la cascada de coagulación, siendo esta, la etapa sintomática o de diagnóstico clínico<sup>11</sup>.

El embarazo es un estado de inflamación sistémica con incremento de las citoquinas pro-inflamatorias y activación de la cascada de la coagulación, pero en la Preeclampsia este proceso inflamatorio se amplía incrementando la activación de granulocitos, monocitos y citoquinas pro-inflamatorias tales como la IL6 y el TNF- $\alpha$  si este proceso es causa o efecto de la enfermedad todavía no está claro<sup>12</sup>. Las enfermedades que cursan con incremento de la inflamación como la diabetes gestacional aumentan el riesgo de desarrollar Preeclampsia y por lo tanto un tratamiento adecuado de esta patología reduce este riesgo<sup>12</sup>.

En el embarazo normal, antes de las 9 semanas de gestación, el trofoblasto invasor penetra las arterias espiraladas de la decidua materna formando tapones vasculares que actúan como una válvula que regula el flujo, siendo mínima la perfusión placentaria en esta etapa generando un medio ambiente hipóxico. Esta hipoxia inicial es considerada un importante mecanismo fisiológico porque aumenta la producción de algunos factores angiogénicos favoreciendo la invasión trofoblástica. Luego de las 9 semanas comienza un proceso de recanalización que se completa a las 12 semanas, asociado a un aumento de la oxigenación. Este periodo es considerado un momento crítico para el crecimiento y la diferenciación del trofoblasto y es acompañado de un aumento de los marcadores de estrés oxidativo en la placenta. La remodelación de las arterias espiraladas por el citotrofoblasto invasor produce un efecto vasodilatador, que incluye un cambio en la túnica muscular con desaparición de las fibras musculares y reducción de la actividad adrenérgica, y también una mayor producción de

prostaciclina y de óxido nítrico, aumentando así el flujo sanguíneo más de 10 veces. El resultado final es una circulación placentaria caracterizada por baja resistencia y alto flujo sanguíneo. Para producir estos cambios las células del citotrofoblasto invasor activan un intrincado programa de moléculas de adhesión cambiando su patrón epitelial (típico de sus células progenitoras) por un patrón típico de las células endoteliales. El endotelio de las arterias espiraladas es reemplazado por un pseudoendotelio compuesto por partes maternas y fetales, con todas las funciones de las células endoteliales, incluyendo la liberación de factores angiogénicos y sus receptores<sup>13</sup>. Zhou y colaboradores<sup>14</sup> demostraron que este proceso de conversión del fenotipo epitelial a endotelial está limitado a las células del citotrofoblasto que abandonan el compartimiento fetal y no a las que pertenecen a las vellosidades placentarias. Según dichos autores, esta restricción a un área específica podría ser la consecuencia de factores relacionados con el microambiente, los cuales producen cambios en la expresión genética modificando la capacidad funcional del trofoblasto. Los análisis inmuno-histoquímicos de biopsias de la pared uterina obtenidas de pacientes con PE, muestran que el citotrofoblasto invasor conserva la expresión de los receptores de adhesión de las células progenitoras (epiteliales) fracasando en asumir el fenotipo endotelial y activar receptores que promuevan la invasión trofoblástica.

Los estudios para evaluar el grado de remodelación de las arterias espiraladas están limitados por un acceso restringido a los tejidos placentarios en embarazos del 1º trimestre, pero el ultrasonido Doppler puede reflejar en parte este proceso al medir el índice de resistencia de las arterias uterinas.

Wallace AE et al <sup>15</sup> estudiaron pacientes a las cuales se interrumpió la gestación entre las 9 y 14 semanas. Ellos midieron la resistencia de las arterias uterinas por ultrasonido Doppler antes del procedimiento de interrupción de la gestación y luego tomaron muestras para cultivos de células Natural Killer (dNK). Las pacientes se definieron como de alta resistencia cuando presentaban notch diastólico bilateral e índice de resistencia (IR) mayor del 95 percentil de las arterias uterinas. Se examinaron los cultivos de dNK luego de 24 horas y el análisis de las citoquinas mostró que las pacientes con alto IR presentaban una producción significativamente mayor de factores angiogénicos, receptor interleukina-2 soluble, endostatina y factor de crecimiento placentario (PIGF) comparadas con las de baja resistencia. Los factores angiogénicos y las citoquinas secretadas por las dNK en la interface feto-materna tienen un rol crucial en controlar las funciones del trofoblasto antes de la remodelación de las arterias espiraladas<sup>15</sup>.

La respuesta inflamatoria característica en un embarazo de evolución normal comienza antes de la gestación con el depósito de antígenos paternos contenidos en el semen sobre el tracto genital femenino, provocando una cascada de eventos moleculares y celulares. El factor transformador del crecimiento beta 1 (TGF-β1) una citoquina presente en abundancia en el plasma seminal inicia la respuesta inflamatoria por estimulación de la síntesis de citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias en los tejidos uterinos. Activa la población de linfocitos en los nódulos linfáticos y modifica la respuesta inmune generando una reducción de la respuesta en los linfocitos T específicos para los antígenos paternos, produciendo una fuerte reacción inmune tipo 2 e inhibiendo la respuesta tipo 1 asociada a complicaciones del embarazo<sup>16 17</sup>.

Las mujeres que han tenido exposición al espermatozoides por un corto período de tiempo antes de la gestación, presentan un aumento del riesgo de preeclampsia, probablemente por una respuesta anormal materna a los antígenos paternos explicando porque es más frecuente en nulíparas, o en mujeres que cambian de pareja

#### **a) Factores angiogénicos**

El citotrofoblasto expresa moléculas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una proteína angiogénica potente y también esencial para la integridad endotelial. Favorece la vasodilatación por inducir la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina por la célula endotelial. La fms-like tyrosine kinase -1 (Flt-1) es un receptor de VEGF y del factor de crecimiento

placentario (PlGF). La forma soluble sFlt-1 es una variante circulante que se une a los receptores VEGF y PlGF impidiendo su interacción con el receptor de la superficie de la célula endotelial provocando una actividad antagónica y por lo tanto un efecto antiangiogénico.

En la PE grave se produce cantidades excesivas de sFlt-1 por el trofoblasto veloso neutralizando a los factores angiogénicos VEGF y PlGF<sup>18</sup>.

Esto resulta en una disminución de las concentraciones circulantes de PlGF libre y VEGF libre. Se sugiere que un aumento de sFlt-1 juega un rol en la patogénesis de la preeclampsia. Levine y colaboradores<sup>19</sup> estudiaron este tema utilizando muestras de sangre congeladas de pacientes que se incluyeron en el trabajo sobre prevención de la preeclampsia con calcio (CPEP Trial). Los resultados demostraron que las mujeres de menos de 37 semanas de gestación con preeclampsia o preeclampsia asociada a restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) presentaron niveles elevados de sFlt-1 y bajos niveles de PlGF comparados con mujeres que padecieron preeclampsia al término de la gestación o PE sin RCIU asociado. Concluyeron que las mujeres con bajas concentraciones de PlGF desde etapas tempranas de la gestación tienen un riesgo mayor de preeclampsia. En el embarazo normal, durante el segundo trimestre, las concentraciones de PlGF están elevadas y los niveles de sFlt-1 disminuidos.

Los autores especulan que en las etapas tardías de la gestación normal el crecimiento vascular placentario disminuye debido al aumento de factores antiangiogénicos circulantes. En la preeclampsia, a diferencia de las gestaciones con evolución normal, este freno angiogénico es aplicado desde etapas tempranas de la gestación exagerando un proceso normal relacionado con el crecimiento y la función placentaria.

Thadhani y colaboradores<sup>20</sup> investigaron la relación entre la alteración del balance angiogénico, la resistencia a la insulina y la preeclampsia. Utilizaron como marcador de resistencia a la insulina la proteína transportadora SHBG (sex-hormone binding globulin) y se concluyeron que defectos en el receptor de insulina pueden producir cambios en los factores angiogénicos alterando la función celular y dañando la célula endotelial.

La insulina puede regular la expresión de genes involucrados en la angiogénesis, que incluyen la expresión de VEGF mRNA, VEGF y probablemente PlGF.

En esa misma línea de pensamiento Forest y colaboradores<sup>21</sup> en un estudio observacional de caso control, evaluaron perfiles de riesgo cardiovascular y prevalencia del síndrome metabólico en mujeres de 35 años de edad que padecieron preeclampsia durante su primer embarazo. Éstas fueron evaluadas 7.8 años después del parto según los criterios de The National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III o de WHO modificado. Según este estudio la prevalencia de síndrome metabólico temprano en estas mujeres, de acuerdo al criterio utilizado, es 3 a 5 veces más frecuente que los controles.

Probablemente la resistencia a la insulina juegue un rol en el desarrollo de la PE en un subgrupo de pacientes.

Investigaciones recientes han relacionado el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la Preeclampsia sugiriendo que el metabolismo de la glucosa en la unidad feto placentaria durante el primer trimestre y en el comienzo del segundo trimestre está principalmente ligado al catabolismo del glucógeno por la vía no oxidativa apoyando el papel crucial del inositol phosphoglycan P-type (P-IPG) ya que presenta propiedades sobre el metabolismo del glucógeno similares a la insulina por activación de las fosfatasa jugando un rol mayor en la regulación de glucosa vía oxidativa o no oxidativa. En estos estudios hay una evidencia emergente sobre la importancia de las glándulas endometriales y su secreción como una importante fuente de nutrientes enriquecidas por carbohidratos, lípidos y factores de crecimiento jugando un rol muy activo en los primeros estadios del desarrollo embrionario en un medio ambiente caracterizado por un bajo nivel de oxígeno<sup>22</sup>. En el embarazo normal la excreción urinaria de P-IPG es 4 veces mayor que la mujer no embarazada y se mantiene estable durante el mismo; pero en la Preeclampsia aumenta antes del comienzo de la etapa clínica de la enfermedad pudiendo ser utilizado como un test de screening o como confirmatorio de la Preeclampsia según un estudio realizado en la república de Mauricio<sup>23</sup>.

Recientemente Brownfoot y col.<sup>24</sup> evaluaron el efecto de la metformina en tejidos humanos primarios de células endoteliales de mujeres preeclámpicas concluyendo que reduce las formas solubles de sFlt-1 y sEng que compiten con los receptores de los factores angiogénicos produciendo un balance anti-angiogénico, los autores concluyen que su uso podría ser de utilidad en algún subgrupo de pacientes preeclámpicas que padecen resistencia a la insulina.

#### b) **Auto anticuerpos agonistas del receptor AT1**

Las pacientes preeclámpicas presentan una exagerada respuesta a los agentes vasopresores como la angiotensina II (Ang II)<sup>25</sup>, sin que exista un incremento de los niveles circulantes de la misma<sup>35</sup>. En estas pacientes este fenómeno se relaciona con la expresión aumentada del receptor AT1 por la presencia de un auto anticuerpo del receptor de angiotensina 1 (AT1-AA) que estimula al receptor AT1 conjuntamente con la angiotensina II, e inician la cascada que resulta en un aumento de la expresión de factor tisular (TF)<sup>26</sup>.

#### c) **Citoquinas y balance Th1/Th2**

Los linfocitos T-helper (Th) se diferencian en dos subgrupos con funciones y patrones de liberación de citosinas distintos.

Los Th1 secretan : Interleuquina (IL) IL-2, TNF- $\alpha$  e interferon  $\gamma$

Los Th2 secretan : IL-4, IL-5, IL-10.

Ambos secretan : IL-3, IL-6, IL-12, IL-13, TNF- $\alpha$ , y quimioquinas.

En el embarazo normal el perfil Th2 es dominante, mientras que en la preeclampsia domina el Th1.

Cuando se activa el perfil Th1, las citoquinas activan las células T citotóxicas y las células NK, ampliando aún más su efecto citotóxico<sup>27</sup>.

#### d) **Apoptosis**

En el embarazo normal la apoptosis participa en el proceso de invasión trofoblástica remodelando la superficie sincitial de forma controlada. En la preeclampsia este fenómeno se encuentra amplificado<sup>28</sup>.

En estudios realizados en placentas de pacientes con preeclampsia grave o retardo de crecimiento intrauterino grave, evaluadas por la técnica de TUNEL, se ha encontrado un aumento de proteínas apoptóticas p53 y Bax y una disminución en la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2. Una hipótesis sugiere que la hipoxia placentaria sería el factor predisponente que desencadena la apoptosis, mediada por un aumento de la p53 y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Esta citocina regula la apoptosis y está asociada a estas entidades patológicas<sup>29</sup>.

Se considera que el mayor inductor de este efecto patológico es el estrés oxidativo generado por la isquemia placentaria y la reperfusión subsiguiente. Sin embargo, probablemente la isquemia no es el único mecanismo. En el 1º trimestre de la gestación la hipoxia relativa del espacio intervilloso, es un evento fisiológico beneficioso; contrariamente, un alto flujo sanguíneo en dicho espacio en esta etapa de la gestación, se ha asociado a resultados adversos.

El TNF- $\alpha$  es producido por las células del estroma vellositario, especialmente los macrófagos, y probablemente juegue un rol central en la fisiopatología de la PE activando la célula endotelial.

#### e) **Preeclampsia y agentes vaso-presores**

El aumento de la resistencia periférica y la vasoconstricción fueron objeto de profusas investigaciones durante los últimos años.

La medición de la concentración de los agentes vaso-presores: angiotensina II y norepinefrina no reveló diferencias entre las embarazadas normotensas y las preeclámpticas. Por lo tanto, no existe sustrato científico para pensar que el aumento de la resistencia periférica sea debido a un aumento de las sustancias vasopresoras circulantes.

Las embarazadas que desarrollan preeclampsia tienen un aumento de la sensibilidad vascular a la acción de los agentes presores, como expuso Gant en sus trabajos de principio de la 1970<sup>30</sup>. En ellos demostró que la infusión de dosis crecientes de angiotensina II (AgII) a lo largo del embarazo no producía elevación de la presión arterial en las embarazadas normotensas, pero las que posteriormente desarrollarían preeclampsia presentaban una sensibilidad aumentada a ese agente vasopresor. Estudios posteriores<sup>31</sup> completaron el concepto anterior, al encontrar que en las pacientes preeclámpticas había una disminución de la producción de prostaciclina secretada por el endotelio vascular (vasodilatador, antiagregante plaquetario), y un aumento de tromboxano<sup>32</sup>. La embarazada normotensa presenta cantidades suficientes de prostacilinas, por ello a pesar del aumento del volumen minuto cardíaco, del volumen plasmático y de los niveles de renina circulante, no se produce elevación de la presión arterial. En la preeclampsia se invierte la relación entre prostaciclina y tromboxano a favor de este último, contribuyendo al aumento de la presión arterial y a la activación de la cadena de la coagulación.

#### f) **Activación endotelial**

El rasgo clínico más importante en la PE es la alteración de la función de la célula endotelial. La activación endotelial inadecuada, se asocia a una reacción inflamatoria intravascular generalizada<sup>33</sup>.

El sistema renina-angiotensina (SRA) es un sistema hormonal presente en el torrente sanguíneo y en los tejidos, que participa en la regulación de la presión arterial.

El endotelio tiene un rol principal en el SRA dado que la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) que transforma la angiotensina I en angiotensina II está presente en la superficie luminal de sus células. Su potente efecto vasoconstrictor resulta de la suma de un efecto directo sobre la célula del músculo liso y otro efecto indirecto por aumento de la síntesis de ET-1 por la célula endotelial<sup>34</sup>. El SRA también degrada la bradiquinina (potente vasodilatador).

A pesar de que la PE se acompaña de hipovolemia, no existe estimulación del sistema renina-angiotensina (SRA), desarrollando una amplia sensibilidad a la angiotensina II y la norepinefrina que provoca vasoconstricción e hipertensión.

La Endotelina-I (ET-1) es un vasoconstrictor endógeno que estimula la liberación de óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), los cuales inhiben su síntesis, estableciendo un mecanismo de retroalimentación negativa que atenúa su efecto vasoconstrictor<sup>35</sup>.

El óxido nítrico (NO) se comporta como radical libre. El NO puede difundir a través de membranas biológicas y actuar como mensajero intracelular; se sintetiza a partir de la L-arginina en presencia de oxígeno por medio de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS).

El NO disminuye la actividad de la enzima NOS por un mecanismo de autorregulación convirtiéndose en modulador de su propia síntesis<sup>36</sup>.

El óxido nítrico es: vasodilatador, anti proliferativo (inhibe la proliferación y migración de las células del músculo liso vascular), antiagregante plaquetario, modulador de la apoptosis y de la permeabilidad endotelial.

El aumento de la permeabilidad endotelial visto en la PE podría estar asociado a una expresión y actividad disminuida del óxido nítrico sintetasa endotelial.

La dimetil-arginina asimétrica (ADMA) es un inhibidor endógeno de la enzima óxido nítrico sintetasa, que compite uniéndose a su sustrato natural, la L-arginina<sup>37</sup>.

Recientes estudios encontraron que las pacientes que desarrollan PE tienen aumentadas las concentraciones de dimetil-arginina asimétrica entre las 23-25 semanas de gestación, demostrando la importancia del óxido nítrico en esta enfermedad.

### **g) Estrés oxidativo**

La presencia de marcadores de estrés oxidativo en sangre de pacientes con preeclampsia, probablemente sea el eslabón que relaciona el déficit de perfusión placentaria al síndrome materno<sup>38</sup>.

Este fenómeno está limitado por el efecto de los barredores o moléculas antioxidantes.

El desequilibrio entre las sustancias pro-oxidantes y antioxidantes se denomina estrés oxidativo y está presente en la preeclampsia.

La membrana de las microvellosidades del sincitiotrofoblasto (STBM) es la superficie placentaria en contacto directo con la sangre materna<sup>39</sup>. En la PE, esta membrana, presenta alteraciones morfológicas por lo cual se encuentran niveles elevados de STBM en la sangre de las venas uterinas o en la circulación periférica, La STBM en contacto con los neutrófilos maternos puede amplificar la alteración de la función endotelial con liberación de citocinas y generar radicales libres de oxígeno<sup>30,40</sup>.

La hipoxia placentaria produce citocinas que potencialmente pueden generar estrés oxidativo.

Se ha propuesto la administración de anti-oxidantes en etapas tempranas del embarazo para disminuir el estrés oxidativo, la activación endotelial y prevenir la Preeclampsia. Pero estudios randomizados y controlados con un tamaño de la muestra adecuado demostraron que la suplementación con vitamina C y E no previene la preeclampsia y no está demostrada su seguridad, por lo cual no está justificado el uso de altas dosis de antioxidantes en el embarazo en la actualidad<sup>41</sup>.

### **h) Preeclampsia y aterosclerosis**

La preeclampsia, la aterosclerosis y la diabetes tienen una dislipemia como rasgo en común, representado por aumento de las partículas de baja densidad del colesterol LDL y de los triglicéridos, asociado a una disminución del colesterol HDL<sup>42</sup>.

### **i) Activación plaquetaria**

En la preeclampsia hay un aumento de la activación de neutrófilos y plaquetas<sup>43</sup>. Este fenómeno llega a su máxima expresión en el síndrome HELLP cuando las plaquetas, en un intento de reparar ese daño multisistémico, se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos liberando sustancias ricas en tromboxano A2 y serotonina.

Si bien este proceso es beneficioso cuando la lesión endotelial es reducida, cuando ésta acción se generaliza las plaquetas salen masivamente de la circulación produciéndose la característica plaquetopenia del síndrome HELLP acompañada de vasoconstricción, aumento de la agregación plaquetaria local y formación de fibrina.

### **j) Resistencia a la insulina (RI)**

La secreción de insulina aumenta progresivamente durante el embarazo normal, llegando a su pico máximo en el tercer trimestre, y retornando rápidamente a valores normales luego del parto<sup>44</sup>. Este fenómeno parece ser importante para el crecimiento normal del feto, y está relacionado con cambios en las concentraciones hormonales de lactógeno placentario humano, cortisol, progesterona y estrógenos.

El incremento de la resistencia a la insulina se asocia con la hipertensión en el embarazo y la preeclampsia. Se han propuesto mecanismos tales como la activación del sistema nervioso simpático<sup>45</sup>, la retención renal de sodio, el incremento del calcio intracelular y la alteración de la función endotelial. Además, la resistencia a la insulina se relaciona a algunas patologías como la diabetes gestacional, el síndrome de ovario poliquístico, la obesidad, y la ganancia excesiva de peso corporal.

La hiperinsulinemia durante el embarazo se ha relacionado con la Preeclampsia y la hipertensión gestacional. Estudios recientes demuestran que la hiperinsulinemia antecede a las manifestaciones clínicas de PE.

En un estudio reciente Romero J y colaboradores demostraron que cuando los valores de insulina investigados a las 2 horas luego de administrar 75 gr. de glucosa en pacientes embarazadas no diabéticas gestacionales a las 26 semanas eran superiores a 30 $\mu$ U/mL se asociaban significativamente a un alto riesgo de hipertensión durante el embarazo<sup>46</sup> (46).

Estrategia preconcepcional, como la disminución del peso corporal y el aumento del ejercicio físico, en definitiva, un cambio del estilo de vida, podría reducir el riesgo durante el embarazo y en etapas posteriores de la vida.

### 3. Definición

La HTA en el embarazo se define como una PA  $\geq$ 140/90 mmHg, en al menos 2 tomas en el mismo brazo (Evidencia B IIb), con un intervalo de 15 minutos entre ambas (Evidencia B III)

La PAD > 90 mmHg se asocia a un aumento de la morbilidad perinatal siendo un mejor predictor de resultados adversos durante el embarazo que el aumento de la PAS.

La HTA grave se define como una PAS  $\geq$ 160 mmHg y/o una PAD  $\geq$ 110mmHg. La HTA severa sistólica se asocia con un aumento del riesgo de ACV durante el embarazo (Evidencia B IIb).

Se considera proteinuria positiva valores  $\geq$ 300 mg/24 horas o tira reactiva  $\geq$  de 2+ (Evidencia B IIa).

Para el diagnóstico de preeclampsia debe valorarse la proteinuria en todos los embarazos con Falla Renal y/o HTA (Evidencia B IIb), siendo preferible medir la proteinuria en 24 hrs. (Evidencia B IIb).

El Equipo de Trabajo (*Task Force*) de Hipertensión en el Embarazo –que incluyó a 17 expertos norteamericanos (de obstetricia, medicina interna, nefrología, anestesia, fisiología y defensores de la mujer) y directivos del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (*American College of Obstetricians and Gynecologists* - ACOG)- publicó a fines del 2013 el documento *Hypertension in Pregnancy*<sup>(4748)</sup>. En ese documento si bien mantienen el esquema de clasificación introducida en 1972 por ACOG y modificadas en 1990 y 2000 por el Grupo de Trabajo del Programa Nacional de Educación en Hipertensión (*Working Group of the National High Blood Pressure Education Program*), han eliminado la dependencia del diagnóstico de la PE en la proteinuria. Así, cuando no hay proteinuria, se diagnostica PE cuando existe hipertensión asociada a plaquetopenia (plaquetas menos de 100 000/mL), función hepática alterada (aumento de transaminasa en sangre al doble de su concentración normal), presentación de insuficiencia renal (creatinina en sangre mayor de 1,1 mg/dL o el doble de creatinina en sangre en ausencia de otra enfermedad renal), edema pulmonar o aparición de alteraciones cerebrales o visuales. En la PE severa, la hipertensión es 160/110 mmHg o más en dos ocasiones separadas por 4 horas, y se asociada a plaquetopenia, enzimas hepáticas el doble de lo normal, dolor severo persistente en hipocondrio derecho o epigastrio, sin respuesta a analgésicos, insuficiencia renal progresiva, edema pulmonar y alteraciones cerebrales o visuales. Vale mencionar que estas recomendaciones no han sido aún validadas por la OMS, ni por otras instituciones europeas como el Royal College o por las guías Nice<sup>49</sup> que no se han actualizado. Las guías de nuestro Ministerio de Salud tampoco se han actualizado, y el Ministerio no se ha expedido sobre este punto.

#### Clasificación

- 1) HTA pre-existente (Crónica): diagnosticada antes de la concepción o durante las primeras 20 semanas de la gestación. Persiste cuando se evalúa 12 semanas después del parto.
- 2) HTA Gestacional: diagnosticada después de las 20 semanas de gestación en una

paciente previamente normotensa que no presenta proteinuria positiva. El diagnóstico inicial debe ser cauteloso ya que aproximadamente un 50% de las mujeres con diagnóstico de HTA gestacional desarrollan una preeclampsia. Si la paciente consulta luego de las 20 semanas de gestación el diagnóstico definitivo se realiza cuando la PA retorna a valores normales luego de las 12 semanas posparto, diferenciándola de la HTA crónica.

- 3) Preeclampsia: HTA diagnosticada después de las 20 semanas de gestación y proteinuria  $\geq 300\text{mg}/24$  horas (parámetro no necesario de acuerdo a las actuales normas del ACOG), en una paciente previamente normotensa. La lesión es multisistémica comprometiendo, placenta, riñón, hígado, cerebro, y otros órganos. Se considera preeclampsia grave cuando a la HTA se le asocia uno o más de los siguientes parámetros:
  - ✓ Proteinuria  $> 5$  g/24 horas. (Actualmente, siguiendo las guías del ACOG no sería necesario este parámetro)
  - ✓ Deterioro significativo de la función renal (aumento de la creatinina en sangre, oliguria  $< 400$  ml/24 hs).
  - ✓ Síntomas clínicos de DOB (cefalea, alteraciones de la visión y/o epigastralgia).
  - ✓ Edema pulmonar
  - ✓ Retardo del crecimiento Intrauterino
  - ✓ Oligoamnios
  - ✓ Monitoreo fetal con signos de sufrimiento feta
  - ✓ Eclampsia
  - ✓ Síndrome HELLP
- 4) Preeclampsia sobreimpuesta a la HTA crónica: paciente que padece HTA crónica pero luego de las 20 semanas de gestación se diagnostica proteinuria. Si presentan proteinuria previa o consultan tardíamente la presencia de un aumento brusco de los valores de PA o de pródromos de la eclampsia puede ser útil para su diagnóstico.
- 5) Eclampsia: presencia de convulsiones en una embarazada con diagnóstico de preeclampsia.

#### 4-¿Cómo se diagnostica la Preeclampsia?

El diagnóstico es bastante sencillo pero para poder hacerlo se requiere que la paciente asista regularmente a su Control Prenatal, ya que en la mayor parte de los casos la Preeclampsia sigue un curso asintomático y solo se la descubre al hacer mediciones rutinarias de la Tensión Arterial. Cuando la sintomatología es intensa usualmente sugiere un problema severo y con posibilidades inmediatas de convulsiones (Eclampsia) o aparición de Síndrome HELLP.

*Los elementos que utilizamos para hacer el diagnóstico son:*

Tensión Arterial Igual o Mayor a 140/90 mmHg con al menos un criterio adicional: (*Criterios 2013, ACOG, Task Force on Hypertension in Pregnancy: Preeclampsia*)

1.- Tensión Arterial mayor o igual a 140/90 después de la semana 20 con alguno de los siguientes elementos

2.- Proteinuria presente:

$>300\text{mg}$  en 24 horas (recolección de un día completo) o Índice Proteína/Creatinina  $\geq 0.3$ , o

3.- Proteinuria ausente: aparición reciente de alguno de los siguientes elementos

\* Plaquetas menores a 100.000

\* Creatinina mayor de 1.1 mg/dL (Insuficiencia renal)

- \* Transaminasas elevadas a más del doble de su valor superior normal (GPT, GOT)
- \* Edema pulmonar sin causa conocida
- \* Síntomas cerebrales (cefalea) o visuales típicos (escotomas)

## 5-¿Hay grados de severidad en esta enfermedad?

La clasificación tradicional se basa en los niveles de tensión arterial y el deterioro de la función de los riñones así como síntomas neurológicos y la presencia de convulsiones. De esta manera tenemos Preeclampsia Leve, Preeclampsia Severa y Eclampsia. El problema de esta enfermedad es que puede pasar de un grado a otro sin aviso alguno e incluso manifestarse una forma severa o complicada de la nada y sin haber pasado por formas más leves. A mayor severidad mayor potencial de complicaciones

### **Criteria 2013, ACOG, Task Force on Hypertension in Pregnancy: Preeclampsia Severa**

- 1.- Tensión arterial mayor o igual a 160/110 más cualquiera de las siguientes
- 2.- Plaquetas menos de 100.000 o
- 3.- Daño hepático: transaminasas elevadas o dolor epigástrico/hipocondrio derecho inexplicable que no cede con tratamientos usuales (antiácidos, analgésicos comunes)
- 4.- Insuficiencia renal progresiva
- 5.- Edema pulmonar
- 6.- Síntomas cerebrales o visuales de aparición reciente
- 7.- Síndrome de HELLP

La estimación del cociente proteína: creatinina en orina es prometedor para la detección de proteinuria en mujeres con sospecha de preeclampsia. No hay, sin embargo, suficiente conocimiento de cómo el cociente proteína: creatinina debe ser usado en la práctica clínica porque las pruebas de exactitud y prevalencia en los estudios son heterogéneos<sup>50</sup>

El grado de proteinuria no es predictivo para el desprendimiento placentario o el síndrome HELLP, mientras que los datos sobre la posibilidad de la proteinuria para predecir preeclampsia son contradictorios<sup>51</sup>.

La saturación de oxígeno predice resultados adversos maternos en las primeras 48 h después de la presentación bastante bien<sup>52</sup>.

El seguimiento de las mujeres con preeclampsia incluye la evaluación de parámetros hematológicos (hemoglobina, plaquetas) y pruebas bioquímicas (función hepática y renal) para seguir la progresión a la enfermedad severa y para diagnosticar deterioro de la enfermedad.

Las pruebas individuales, tales como la detección de las aminotransferasas del hígado son muy útiles, mientras que otros, como el recuento de plaquetas de menos de 100000 por L, creatinina del suero y la albuminemia, tienen un limitado valor en la predicción de complicaciones<sup>53</sup>. El ácido úrico del suero es un pobre predictor de resultados adversos y no se debe medir<sup>54</sup>.

La evaluación sistemática del perfil de coagulación no es necesario si el recuento de plaquetas es más de 100000 plaquetas por L. El recuento de plaquetas no un indicador sensible de coagulopatía.

Fuera de embarazo, no se han reportado hematomas neuroaxiales con conteos de plaquetas de más de 75000 por L sin disfunción plaquetaria o coagulopatía. Se indica transfusión de plaquetas (con o sin otros componentes de la sangre) sobre la base de conteo de plaquetas, modalidad del parto, presencia de sangrado activo y coagulopatía<sup>55</sup>.

## **6- Manejo clínico de las mujeres diagnosticadas con preeclampsia**

Las nuevas terapias para la preeclampsia se orientan a diversos aspectos de la patogénesis de la misma y están en desarrollo, sin embargo, la única cura para la preeclampsia es la

extracción de la placenta (ver cuadro 1)<sup>56</sup>. En base a los consensos, la hipertensión severa o complicaciones de órgano blanco deben manejarse en un entorno de hospitalización.

El reposo en cama no previene la preeclampsia y se sabe que puede causar daño en la obstetricia general<sup>57</sup>. Para evitar edema pulmonar potencialmente letal, en la práctica clínica se ha visto una tendencia hacia la restricción de líquidos, incluyendo el uso restringido de infusiones para la oliguria, que no se ha asociado con un aumento en la insuficiencia renal. También se recomienda evitar la precarga de fluidos antes de realizar la analgesia neuroaxial o anestesia raquídea/peridural.

Las guías internacionales recomiendan unánimemente la utilización de fármacos antihipertensivos para la hipertensión severa<sup>58,59</sup>. Dosis repetidas de nifedipina, hidralazina intravenosa o labetalol cada 15-30 min todos alcanzan el adecuado control de la presión en al menos el 80% de las mujeres. Se necesitan ensayos controlados aleatorizados con suficiente poder para comparar regímenes que logren el control de la presión arterial sin rebote. Como la mayoría de las hipertensiones arteriales severas relacionadas con el embarazo no están asociadas con disfunción de órganos, la disminución de la presión arterial durante un período de varias horas es razonable<sup>60</sup>. El uso concomitante de Sulfato de Magnesio y nifedipina es seguro<sup>61</sup>

Los resultados del reciente trial CHIPS<sup>62</sup> demostraron que las mujeres con hipertensión en el embarazo, ya sea crónica o inducida por el embarazo, cuya presión arterial se controló estrictamente (objetivo presión arterial diastólica 85 mm Hg) lograron una presión arterial más baja (de 5 mm Hg) que las mujeres cuya presión arterial era menos estrechamente controlada (objetivo TAD 100 mmHg), dando por resultado tasas similares de resultados perinatales adversos, un peso al nacer menor que el percentil décimo, menor número de mujeres con hipertensión severa o con complicaciones maternas graves. La conclusión es que el tratamiento de la hipertensión materna beneficia a la madre, y aunque el tratamiento podría afectar el crecimiento fetal, no aumenta la morbilidad o mortalidad fetal/neonatal.

Son escasas las guías para la elección de los fármacos antihipertensivos (ver cuadro 1)<sup>63,64,65</sup>, incluidos los efectos sobre la frecuencia cardíaca fetal o el neurodesarrollo. La variación individual hemodinámica de la preeclampsia, determinada por el gasto cardiaco o la resistencia vascular periférica, puede interactuar con los efectos de los antihipertensivos, pero no se conoce si la terapia individualizada mejora o no los resultados.

El sulfato de magnesio intravenoso es eficaz para el tratamiento y prevención de la eclampsia<sup>66</sup>. El alto número de mujeres con preeclampsia no severa que necesitan ser tratadas para prevenir una convulsión es un problema, sobre todo teniendo en cuenta el costo del sulfato de magnesio y sus efectos secundarios. Se ha sugerido el uso restringido del sulfato de magnesio o de dosis de sulfato de magnesio, la reducción de la duración del tratamiento o ambos.

El interés en la reducción de la dosis de sulfato de magnesio ha sido alimentado por el temor a efectos secundarios graves-, que no se vieron con el sulfato de magnesio (143 trabajos, 23 916 mujeres) y son poco frecuentes (mediana < 2%) en países de ingresos bajos y medianos (24 estudios, 9556 mujeres) .92,93 en seis ensayos controlados aleatorizados (625 mujeres). Una reducción de la dosis de sulfato de magnesio o la duración del tratamiento o ambos, dio lugar a resultados similares al tratamiento estándar, pero los tamaños de las muestras fueron demasiado pequeños para sacar conclusiones<sup>67</sup>. Lo que es absolutamente indiscutido hoy en día es que el tratamiento de la eclampsia con sulfato de magnesio reduce la recurrencia (1 ensayo, 265 mujeres).

Los corticosteroides para el síndrome HELLP ayudan a mejorar los parámetros de laboratorio (11 ensayos, 550 mujeres)<sup>68</sup>. Todas las complicaciones de la preeclampsia pueden también ocurrir después del parto, particularmente en las primeras 48 h. El labetalol IV y la hidralazina son los fármacos de primera línea para el manejo de la hipertensión severa de inicio agudo, en el periodo post-parto, pero la nifedipina oral también puede considerarse como un tratamiento de primera línea post parto<sup>69</sup>.

Un catéter peridural temprano puede atenuar la hipertensión inducida por el dolor y permitirá una anestesia neuroaxial para la emergencia por cesárea, evitando así dificultad en la intubación o una respuesta hipertensiva a la intubación

.Tabla 1

Manejo de las mujeres diagnosticadas con preeclampsia.

Ante parto (independientemente de la edad gestacional) y post parto (a menos que se especifique lo contrario)

Lugar de atención

- Hospitalización en pacientes con hipertensión severa o síntomas o signos maternos, o laboratorio anormal
- Se puede considerar atención ambulatoria, reconociendo que muchas mujeres no son elegibles y que las tasas de reingreso hospitalarias son altas después de la atención ambulatoria.

Manejo de fluidos

Limitar a un máximo de 80 mL/h cuando se inserta un goteo intravenoso

Terapéutica antihipertensiva

- Para hipertensión arterial severa ( $\geq 160/110$  mm Hg), se consideran agentes orales o parenterales que se pueden repetir a los 30 min si la presión arterial se mantiene en  $\geq 160$  mm Hg sistólica o  $\geq 110$  mm Hg diastólica: cápsula de nifedipina (10 mg por vía oral sin morder hasta un máximo de 30 mg); labetalol (20 mg intravenosa, si es necesario, 40 mg y 80 mg hasta un máximo de 300 mg). Hay fármacos orales alternativos que pueden repetirse en 1 h (con menos pruebas de efectividad en el embarazo): labetalol (200 mg por vía oral); clonidina (0.1-0.2 mg por vía oral); captopril (sólo post parto 6.25 – 12.5 mg por vía oral)
- Para la hipertensión no severa: labetalol (300-2400 mg/dosis en tres o cuatro dosis divididas; nifedipina (20-120 mg/dosis una vez al día); metildopa (500 – 2000 mg/dosis en tres o cuatro dosis divididas);

Sulfato de Magnesio (MgSO<sub>4</sub>)

- Tratamiento de la eclampsia: 4 g intravenosos lentos (más de 5 minutos), luego por vía IV 1 g/h; Si la paciente ya está recibiendo MgSO<sub>4</sub>, 2 – 4 g intravenosa adicionales (durante 5 min) y aumentar la infusión a 2 g/h IV
- Prevención de eclampsia en mujeres con preeclampsia: 4 g IV lento (más de 5 minutos), luego 1 g/h en goteo IV
- Neuroprotección fetal: 4 g por vía intravenosa (con o sin 1 g por hora hasta el parto o máximo 24 h) para las mujeres con parto inminente de menos de 34 semanas y 0 días que no califican para tratamiento o prevención de la eclampsia

Corticoesteroides

- Prenatal solo para promover la madurez pulmonar fetal cuando el nacimiento se prevé en los próximos 7 días y con menos de 34 semanas y 0 días
- Síndrome HELLP (dexametasona IV 10 mg cada 12 h durante 48 h) si mejoran los parámetros de laboratorio solo se cambiará el manejo, como elegibilidad para anestesia neuroaxial o analgesia o transfusión de plaquetas

Transfusión de plaquetas para el síndrome HELLP

- Recomendado para recuentos de plaquetas  $< 20.000$ , o  $\geq 50000$  (con o sin GR desplasmatisados) si la paciente muestra excesivo sangrado activo, disfunción plaquetaria, recuento rápidamente decreciente de plaquetas o coagulopatía.

-Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, and the Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4: 105–45; -Lakshmi BS, Dasar P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol in hypertensive urgencies and emergencies of pregnancy: a randomized clinical trial. *Obstet Med* 2012; 5: 171–75.; -Saudan P, Billieux M-H, Pechere A, Irion O, Savoldelli G, Boulvain M. OS014. Which first-line drug to control severe hypertension in pregnancy? A pilot study. *Pregnancy Hypertens* 2012; 2: 182.; -Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 858–61.; -Firoz T, Magee LA, MacDonell K, et al, and the Community Level Interventions for Pre-eclampsia (CLIP) Working Group. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. *BJOG* 2014; 121: 1210–18, discussion 1220.; -Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD002252.; -Lalani S, Firoz T, Magee LA, et al. Pharmacotherapy for preeclampsia in low and middle income countries: an analysis of essential medicines lists. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35: 215–23.; -Orbach H, Matok I, Gorodischer R, et al. Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: e1–6.; -Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One* 2014; 9: e113715.; -Altman D, Carroli G, Duley L, et al, and the Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877–90.; -Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, and the Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4: 105–45.; -Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) Syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 9: CD008148.

## **7- Cuándo terminar el embarazo en la PE**

Siendo el parto de la placenta la única cura para la preeclampsia, el momento óptimo del nacimiento es crucial. La decisión de la terminación se basa en el equilibrio entre los riesgos maternos y fetales de continuar el embarazo y los riesgos neonatales de terminar con el mismo.

En la preeclampsia, el objetivo principal es evitar el riesgo de la madre, pero a veces un feto con RCIU puede estar comprometido y requerir la terminación.

En un estudio que comparó la inducción contra el manejo expectante en mujeres con hipertensión inducida por el embarazo o preeclampsia leve a término, la inducción del trabajo de parto redujo el número de mujeres con hipertensión severa, reduciendo asimismo el riesgo de resultados maternos adversos sin afectar el resultado neonatal. La inducción de trabajo también disminuyó el riesgo de cesáreas<sup>70</sup>.

Para las embarazadas con trastorno hipertensivo leve/moderado entre las semanas 34 y 37 de gestación, el parto inmediato, ya sea por inducción, o cesárea electiva, podría reducir el pequeño riesgo de resultados maternos adversos en comparación con la conducta expectante. Sin embargo, el nacimiento inmediato aumenta el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria neonatal. Por lo tanto, la terminación inmediata de rutina no parece estar justificada, y puede considerarse como una estrategia válida la conducta expectante, mientras que la situación clínica no se deteriore, hasta 37 semanas de gestación<sup>71</sup>.

La oportunidad del parto en mujeres con preeclampsia grave antes de las 34 semanas sigue siendo un tema de investigación, pero un manejo expectante (de acuerdo a evolución y generalmente no mayor a una a dos semanas) parece ser razonable en instituciones de III nivel.

En caso de parto antes de las 34 semanas de gestación, los recién nacidos se benefician de un curso único de corticosteroides prenatales para acelerar la maduración pulmonar fetal.

## **8- Riesgo cardiovascular después de la preeclampsia**

El embarazo puede considerarse indudablemente como una ventana para el futuro de la salud femenina. Las mujeres con hipertensión durante el embarazo tienen a menudo un perfil de riesgo cardiovascular desfavorable poco después del embarazo. A los 2 años después del parto, 30% de las mujeres que tuvieron preeclampsia al término tenían hipertensión y el 25% tenían síndrome metabólico<sup>72</sup>

El embarazo posiblemente podría estimular el desarrollo de un síndrome metabólico, que luego predispone a disfunción endotelial. La ocurrencia de hipertensión gestacional o diabetes gestacional puede resurgir más tarde en la vida como hipertensión o diabetes tipo 2. Por otra parte, el embarazo desenmascara temporalmente una enfermedad subclínica que volverá más adelante en la vida. Las mujeres con antecedentes de preeclampsia tienen un mayor riesgo de microalbuminuria, con una prevalencia similar a la de los pacientes con diabetes tipo 1.<sup>73</sup>

Varios estudios revelaron que existe por parte del equipo de salud un conocimiento limitado de la asociación entre los trastornos hipertensivos en el embarazo y el riesgo de enfermedad cardiovascular, y sólo pocos profesionales ofrecen asesoramiento de riesgo cardiovascular después del parto.

En sus guías de 2011 para la prevención de enfermedad cardiovascular en las mujeres, la American Heart Association considera que ya sea una historia previa de diabetes gestacional o de preeclampsia son factores de riesgo importantes. Esa asociación aconseja un seguimiento anual de la presión arterial, perfil lipídico y glucosa en sangre para la mujer que tuvo hipertensión en el embarazo. Sin embargo, aún no es claro si esas intervenciones son capaces de disminuir dicho riesgo.

## **9- Predicción**

La PE presenta dos etapas claramente definidas; un primer **estadio preclínico** que comienza desde la implantación en el cual debería centrarse los esfuerzos para diagnosticar y tratar precozmente este síndrome y así poder detener su evolución hacia las formas graves que comprometen la salud materna y fetal y un segundo **estadio clínico** con la presencia de hipertensión asociada a signos y síntomas de daño multiorgánico.

La predicción de la PE es una meta difícil de alcanzar y sólo debemos conformarnos con la detección de las mujeres que presentan mayor o menor riesgo para desarrollarla. Las sociedades de ginecología y obstetricia más prestigiosas proponen una historia clínica detallada para evaluar la presencia de factores de riesgo pre- gestacionales y gestacionales. Los factores que representan mayor riesgo son: PE asociada a parto pretérmino en un embarazo anterior, hipertensión crónica, enfermedad renal crónica, diabetes tipo 1 y 2, enfermedad autoinmune, que incluye lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípidos (SAF). Los factores de riesgo moderado son: nulípara, historia familiar de PE, edad materna igual o mayor de 40 años, intervalo intergenésico mayor de 10 años, índice de masa corporal igual o mayor a 35 kg/m<sup>2</sup>, síndrome de ovario poliquístico (SOP), embarazo múltiple, reproducción asistida, sangrado vaginal por más de 5 días en el embarazo. Sin embargo, evaluar los antecedentes para valorar el riesgo de desarrollar una PE sólo detecta el 30% de las formas graves y muy pocas de la PE de comienzo tardío. En la búsqueda de una predicción mayor de las formas graves de comienzo temprano, las cuales representan el mayor riesgo para la madre y el feto, se centró la investigación en los test de screening combinados que incluyen los factores de riesgo antes mencionados pero asociados a pruebas biofísicas y bioquímicas<sup>74,75,76,77</sup>. Por ejemplo, si evaluamos factores de riesgo (FR), la presión arterial media (PAM) y el índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterina en el primer trimestre de la gestación aumentamos esa predicción al 80% según Nicolaides, y si le sumamos la proteína placentaria -A (PAPP-A) y factor de crecimiento placentario (PIGF) para estos investigadores la detección de las formas graves es del 93% - sensibilidad 93% (95% CI 76-98%) especificidad 95% (95% CI 94-96) (5,6). Pero las sociedades internacionales todavía no lo avalan para su uso clínico porque refieren que no están aún validados. Los biomarcadores del balance angiogénico en sangre materna no han resultado de utilidad en el primer trimestre, presentando modificaciones significativas sólo 5 semanas antes del inicio de la fase clínica de la PE<sup>78,79</sup>, por esa razón se han propuesto para detectar precozmente las formas graves cuando el diagnóstico inicial es sólo de hipertensión gestacional. También desde la nueva ciencia metabolómica se han evaluado 14 metabolitos a las 15 semanas de gestación con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 95% aunque no ha sido validado<sup>80</sup>.

## 10- Prevención

La PE está asociada a patología vascular pregestacional por lo tanto la prevención comienza antes del embarazo detectando aquellos factores como la obesidad, sedentarismo, hipertensión crónica, diabetes mellitus tipo 1 y 2, y así poder asesorar a las mujeres que lo necesiten sobre hábitos nutricionales saludables y medicación adecuada para mejorar la función endotelial y reducir el riesgo durante el embarazo. Todavía los estudios en este sentido son escasos, aunque muestran un efecto positivo. Si administramos algún fármaco para la prevención secundaria de la enfermedad el tratamiento debe comenzar en el período preclínico durante el primer trimestre de la gestación, con el fin de evitar las formas de comienzo temprano que representan mayor riesgo, pero para ello primero es necesario conocer cuáles son las pacientes que se beneficiarán con el tratamiento. Como no existen test diagnósticos de PE en ese período sólo valoraremos el riesgo por la historia clínica y los test combinados de screening ya mencionados para comenzar la prevención en las pacientes de alto riesgo.

### a) Aspirina

Es la droga de elección y la más estudiada por su conocido efecto sobre el balance tromboxano/prostaciclina. En el año 2007 una revisión sistemática de la Cochrane de L. Duley nos mostraba una reducción del riesgo de PE en las pacientes de alto riesgo del 25% (RR 0.75 95 IC 0.66-0.85) y para las pacientes de riesgo moderado del 14% (RR 0.86 95% IC 0.78-0.94)<sup>81 82 83</sup> Según el grado de riesgo presente en la población estudiada la reducción del riesgo varía entre el 10% y el 25%. También se evaluó el momento de inicio de la administración de la aspirina suponiendo que cuando más temprano se comience mayor sería su efecto, así lo demostraron algunos Meta -análisis como el de Roberge y Nicolaidis en 2013<sup>84</sup> con una reducción del riesgo de PE para las pacientes que comenzaban a las 16 semanas o antes del 50% (RR 0.47 (0.36-0.62)). En otra revisión sistemática realizada por U.S. Preventive Services Task Force (grupo de trabajo de Servicios Preventivos de EEUU) en 2014, la reducción del riesgo absoluto de PE fue del 2 al 5% (24%) RR 0.76 (95%IC:0.62-0.95) para RCIU 1% al 2% (20%) RR 0.80 (IC 0.66-0.99) y para parto pretérmino 2% al 4% (14) RR 0.86 (IC 0.76-0.98) pero no encontraron diferencias en el momento de inicio del tratamiento ni en la dosis<sup>85 86 87</sup>. Otra revisión sistemática publicada recientemente (2016) por Roberge y Sibai<sup>88</sup> incluyendo grandes trabajos randomizados no incluidos en Meta análisis anteriores no encontraron impacto sobre PE ni PEG ni diferencias según el inicio del tratamiento antes o después de las 17 semanas. Este grupo (18) también realizó un Meta análisis en mujeres con embarazos múltiples y sólo encontraron una reducción del riesgo en PE moderada RR 0.67 (95% IC 0.48-0.94) pero no en PE grave ni PEG, tampoco según el momento de inicio de la administración de aspirina. Por esa razón el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) recomienda el uso de aspirina en mujeres con PE de comienzo temprano en embarazo anterior o PE recurrente en las que claramente reduce el riesgo.

Un estudio publicado en el New England Journal of Medicine, (*Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia N Engl J Med 2017; 377:613-622 August 17, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1704559*) encontró una reducción del 82% en la tasa de preeclampsia temprana, lo que resulta en el parto antes de las 34 semanas. La prueba controlada con placebo, aplicada en 1776 mujeres con alto riesgo de preeclampsia pre-término, encontró una menor incidencia de desarrollar la enfermedad en las mujeres que tomaron aspirina, frente a las que tomaron un placebo. La preeclampsia pre-término se presentó en 13 participantes (1,6%) en el grupo de aspirina, en comparación con 35 (4,3%) en el grupo de placebo. A las mujeres embarazadas se les administró una dosis de 150 mg por día, desde las 11 o 14 semanas de embarazo hasta las 36 semanas. Los resultados sugieren la prescripción de una dosis baja de aspirina a las mujeres en riesgo de presentar la enfermedad. Los autores consideran los resultados como "hecho definitivo" para la prevención

Como vemos luego de 30 años de estudios no está claro cuáles son las pacientes que se benefician con su uso, ni la reducción exacta del riesgo probablemente porque la PE no presenta un único camino fisiopatológico por lo menos al inicio de la cascada de acontecimientos que llevan luego al daño endotelial multisistémica y multiorgánica característica de la enfermedad, quizás dependiendo de las patologías previas que aumentan el riesgo<sup>89</sup>. Pero está claro que la administración de aspirina presenta un beneficio en las pacientes de alto riesgo de desarrollar PE.

#### **b) Calcio**

Es recomendado en las pacientes con una dieta con baja ingesta de calcio. La dosis según la OMS es de 1.5 a 2 g/día, el Meta análisis de la Cochrane muestra una reducción de PE en poblaciones de baja ingesta con RR 0.36 (95% IC 0.20-0.65) y para mujeres con alto riesgo de PE, RR 0.22 (95% IC 0.12-0.42) pero la dosis es menor - >1g/día, siendo ambas efectivas<sup>90 91, 92</sup>.

#### **c) Vitamina D**

En un reciente Metanálisis de la Cochrane queda en evidencia que todavía los estudios son escasos, aunque la suplementación de vitamina D durante el embarazo puede reducir el riesgo

de PE, PP, y PEG en mujeres con deficiencia de esta vitamina. Se requiere nuevos trabajos antes de aconsejarla en el cuidado prenatal<sup>93</sup>

La L-arginina (precursor del óxido nítrico), una dieta rica en vegetales y frutas, el cambio del estilo de vida en mujeres con sobrepeso u obesidad puede reducir el riesgo de PE, pero aún se necesita mayor evidencia científica<sup>94 95 96</sup>.

El suplemento dietario con vitamina C y E no reduce el riesgo de PE<sup>97</sup>.

---

<sup>1</sup> Ananth CV, Keyes KM, Wapner TJ. Preeclampsia rates in the United States. 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 2013; 347:f6564

<sup>2</sup> Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, et al Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality(the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet* 2013;381:1747-1755

<sup>3</sup> Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D, Roberts JM, Sibai BM, Taler SJ. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183: S1–S22

<sup>4</sup> Walker, JJ: Preeclampsia *Lancet* 2000 Oct 7; 356:1260-1265

<sup>5</sup> Vatten LJ, Skjaerven R. Is Preeclampsia more than one disease? *BJOG* 2004; 111:298-302.

<sup>6</sup> Sibai B, Dekker G, Kupferminc. Seminar. *Lancet* 2005, 365:785-799.

<sup>7</sup> Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1200-1204

<sup>8</sup> Goldenberg, Robert L. et al. Lessons for low-income regions following the reduction in hypertension-related maternal mortality in high-income countries. *Int J Gynecol Obstet* 2011; 113(2): 91 - 95

<sup>9</sup> Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications: the WHO near-miss approach for maternal health. © World Health Organization 2011.

<sup>10</sup> Lewandowski AJ, Leeson P. Preeclampsia, prematurity and cardiovascular health in adult life. *Early Human Development* 2014;90: 725-729.

<sup>11</sup> Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506

<sup>12</sup> Sacks GP, Studena K, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:80-86.

<sup>13</sup> Zhou, Y, Damsky, CH, & Fisher, SJ: Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997, 99:2152-2164.

<sup>14</sup> Zhou, Y, Fisher, SJ, Janatpour, M, Genbacev, O, Dejana, E, Wheelock, M, & Damsky, CH: Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997, 99:2139-2151

<sup>15</sup> Wallace A.E, Fraser R, Gurung S, Goulwara S.S, Whitley G.S, Johnstone A.P, Cartwright J.E. Increased angiogenic factor secretion by decidual natural killer cells from pregnancies with high uterine artery resistance alters trophoblast function. *Human Reproduction* 2014; 29:652-660)

<sup>16</sup> Einarsson JL, Sagi-Haghpeykar H, Garner NO, Sperm exposure and development of Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1241-43.

<sup>17</sup> Robertson SA, Ingman WV, O'Leary S, Sharkey DJ, Tremellen KP. Transforming growth factor beta—a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 109–28.

<sup>18</sup> Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.

<sup>19</sup> Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–83.

<sup>20</sup> Thadhani R, Ecker JL, Mutter WP, et al. Insulin resistance and alterations in angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. *Hypertension* 2004; 43: 988–92.15).

<sup>21</sup> Forest JC, Roberts J M. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy *Obstet Gynecol* 2005;105(6):1373-80.16)

<sup>22</sup> Scioscia, M., Gumaa, K., Selvaggi, L.E., Rodeck, C.H., Rademacher, T.W. Increased inositol phosphoglycan P-type in the second trimester in pregnant women with type 2 and gestational diabetes mellitus. *J. Perinat. Med.* 2009;3; 469–471.

- 
- <sup>23</sup> Dawonauth L, Rademacher L, L'Omelette A D, Jankee S, Lee Kwai Yana M Y, Jeeawoodya R B, Rademacher T W. Urinary inositol phosphoglycan-P type: Near patient test to detect preeclampsia prior to clinical onset of the disease. A study on 416 pregnant Mauritian women. *Journal of Reproductive Immunology* 2014;101: 148.
- <sup>24</sup> Brownfoot F.C et al. Metformin as a prevention and treatment of preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:356.e1-15.
- <sup>25</sup> Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, et al. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin. Invest.* 1973; 52: 2683-2689.
- <sup>26</sup> Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jüpner A, Baur E, Nissen E, Vetter K, Neiche D, Dudenhausen J W, Haller H, Luft F C Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J. Clin. Invest.* 1999;103: 945-952.
- <sup>27</sup> Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in Preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59:161-173.
- <sup>28</sup> Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T, Maruo T. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186
- <sup>29</sup> Levy R, Smith SD, Chandler K, Sadovsky Y, Nelson DM Apoptosis in human cultured trophoblasts is enhanced by hypoxia and diminished by epidermal growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000 May; 278(5):C982-8.
- <sup>30</sup> Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II presor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 52, 2682-2689, 1973.
- <sup>31</sup> Worley RJ, Everett RB, MacDonald PC, Gant NF. Modulation of vascular responsiveness to angiotensin II during human pregnancy. *Libro de resúmenes del Congreso de la Internacional Society for the Study of Hipertensión in Pregnancy*, pp 181-204, 1980(65).
- <sup>32</sup> Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-75
- <sup>33</sup> Ajne G, Ahlborg G, Wolff K, Nisell H. Contribution of endogenous endothelin-1 to basal vascular tone during normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:234-40.
- <sup>34</sup> Fiore G, Florio P, Micheli L, Nencini C, Rossi M, Cerretani D, Ambrosini G, Giorgi G, Petraglia F. Endothelin-1 triggers placental oxidative stress pathways: putative role in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):4205-10.
- <sup>35</sup> Wang Y, Gu Y, Zhang Y, Lewis DF. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:817-24.
- <sup>36</sup> Irina A Buhimschi, George R. Saade, Kristof Chwalisz and Robert E. Garfield. Mini symposium: Nitric oxide and human reproduction. The nitric oxide pathway in Preeclampsia: pathophysiological implication. The University of Texas Medical Branch, Department of Obstetrics and Gynaecology. Division of Reproductive Sciences. *Human Reproduction Update* 1998; 4:25-42.
- <sup>37</sup> Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet.* 2003;361:1511-17.
- <sup>38</sup> Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet* 1999; 353: 788-89.
- <sup>39</sup> Cockell, AP, Learmont, JG, Smarason, AK, Redman, CW, Sargent, IL, & Poston, L: Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function *Br J Obstet Gynaecol* 1997, 104:235-240.
- <sup>40</sup> Aly AS, Khandelwal M, Zhao J, Mehmet AH, Samuel MD, Parry S. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 252-58.
- <sup>41</sup> Poston L, Briley A, Kelly F, Shennan A, Vitamin C and Vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1145-1154.
- <sup>42</sup> Segrest JP, Anantharamaiah GM. Pathogenesis of atherosclerosis. *Curr Opin cardiol* 1994; 9:404-410.
- <sup>43</sup> Myatt L, Miodovnik M. Prediction of preeclampsia. *Semin Perinatol.* 1999;23:45-57.
- <sup>44</sup> Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996;334:374-381.

- 
- <sup>45</sup> Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes*. 1981;30:219–225.
- <sup>46</sup> Romero J, Spinedi E. Two-hour insulinemia after oral glucose overload and women at risk of pregnancy-induced hypertensive disorders. *Hypertension in Pregnancy*. Early Online: 1-12,2013.
- <sup>47</sup> American College of Obstetricians and Gynecologists, and the Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122–31
- <sup>48</sup> Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4342. DOI:10.1136/bmj.e4342.
- <sup>49</sup> Hypertension in pregnancy, NICE quality standard [QS35] Published date: July 2013  
<https://www.nice.org.uk/guidance/qs35>.
- <sup>50</sup> Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4342. DOI:10.1136/bmj.e4342
- <sup>51</sup> Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Med* 2009; 7: 10.
- <sup>52</sup> von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al, and the PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet* 2011; 377: 219–27.
- <sup>53</sup> Thangaratinam S, Koopmans CM, Iyengar S, et al, and the TIPPS (Tests in Prediction of Preeclampsia's Severity) Review Group. Accuracy of liver function tests for predicting adverse maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 574–85.
- <sup>54</sup> Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS, and the Tests in Prediction of Preeclampsia Severity review group. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006; 113: 369–78.
- <sup>55</sup> Laskin S, Payne B, Hutcheon JA, et al. The role of platelet counts in the assessment of inpatient women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33: 900–08.
- <sup>56</sup> Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC. Drug development in preeclampsia: a 'no go' area? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 50–52.
- <sup>57</sup> Lorenz RP. What is new in bed rest in pregnancy? Best articles from the past year. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 377–78.
- <sup>58</sup> American College of Obstetricians and Gynecologists, and the Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122–31
- <sup>59</sup> Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, and the Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4: 105–45.
- <sup>60</sup> Firoz T, Magee LA, MacDonell K, et al, and the Community Level Interventions for Pre-eclampsia (CLIP) Working Group. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. *BJOG* 2014; 121: 1210–18, discussion 1220.
- <sup>61</sup> Magee LA, Miremadi S, Li J, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 153–63.
- <sup>62</sup> Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al, and the CHIPS Study Group. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 372: 407–17.
- <sup>63</sup> Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD002252.
- <sup>64</sup> Lalani S, Firoz T, Magee LA, et al. Pharmacotherapy for preeclampsia in low and middle income countries: an analysis of essential medicines lists. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35: 215–23.
- <sup>65</sup> Orbach H, Matok I, Gorodischer R, et al. Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: e1–6.

- 
- 66 Altman D, Carroli G, Duley L, et al, and the Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877–90.
- 67 Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8 CD0073
- 68 Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 9: CD008148.
- 69 Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 623: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 521–25
- 70 Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al, and the HYPITAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 979–88.
- 71 Broekhuijsen K, van Baaren GJ, Van Pampus MG, et al, and the HYPITAT-II study group. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2492–501
- 72 Veerbeek JH, Hermes W, Breimer AY, et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 600–06.
- 73 McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 1026–39.
- 74 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy. NICE clinical guideline 107. London: RCOG Press, 2011
- <sup>75</sup> American College of Obstetricians and Gynecologists, and the Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122–31.
- <sup>76</sup> Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension* 2013; 61: 932–42.
- <sup>77</sup> Leslie K, Thilaganathan B, Papageorgiou A. Early prediction and prevention of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 343–54
- <sup>78</sup> Vine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–83.
- <sup>79</sup> Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation* 2013; 128: 2121–31.
- <sup>80</sup> Kenny LC, Broadhurst DI, Dunn W, et al, and the Screening for Pregnancy Endpoints Consortium. Robust early pregnancy prediction of later preeclampsia using metabolomic biomarkers. *Hypertension* 2010; 56: 741–49.
- <sup>81</sup> Duley L, Henderson Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. Review *The Cochrane Library* 2007 Issue 4.
- <sup>82</sup> Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, and the PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369: 1791–98.
- <sup>83</sup> Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD006780.
- <sup>84</sup> Roberge S, Nicolaidis K, et al. Prevention of Perinatal Death and of Adverse Perinatal Outcome using low dose aspirin: a Meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 491–499.
- <sup>85</sup> Henderson JT et al. 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; 160: 695–703.
- <sup>86</sup> CLASP: a randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9,364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 343, 619–629 (1994).
- <sup>87</sup> ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevenção da Pré-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 103, 39–47 (1996).

- 
- <sup>88</sup> Roberge S, Sibai B, et al. Low dose aspirin in early gestation for prevention of preeclampsia and small for gestational age neonates: Metaanalysis of large randomized trials. *Am J Perinatology* 2016, Feb 23. [Epub ahead of print].
- <sup>89</sup> Bergeron TS, Roberge S, Carpentier C, Sibai B, et al. Prevention of Preeclampsia with Aspirin in Multiple Gestations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Perinatol* 2016;33:605–610
- <sup>90</sup> Hofmeyr GJ, Belizan JM, von Dadelszen P, on behalf of the Calcium and Pre-eclampsia (CAP) Study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG* 2014;121:951–957.
- <sup>91</sup> WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World health Organization 2011. ISBN 978 92 4 154833 5.
- <sup>92</sup> Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6 Art. N°:CD001059.
- <sup>93</sup> De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 1. Art.N°, CD008873.
- <sup>94</sup> Dorniak-Wall T, Grivell RM, Dekker GA, Hague W, Dodd JM. The role of L-arginine in the prevention and treatment of pre-eclampsia: a systematic review of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2014;28: 230–35.
- <sup>95</sup> Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ* 2012; 344: e2088.
- <sup>96</sup> Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, et al, and the LIMIT Randomised Trial Group. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ* 2014; 348: g1285.
- <sup>97</sup> Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 503. e1–12.