








Síndromes hipertensivos del embarazo: pautas actualizadas para la conducta clínica

 Fhabián S. Carrión-Nessi,¹  Óscar D. Omaña-Ávila,²  Sinibaldo R. Romero,³
 Daniela L. Mendoza,²  Andrea C. Lahoud,⁴  Mariana de J. de Marchis,⁴
 David A. Forero-Peña.⁵

RESUMEN

Los síndromes hipertensivos del embarazo constituyen una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal en todo el mundo. Su etiología es compleja, multifactorial y aún no se comprende completamente; sin embargo, existe evidencia reciente de que los síntomas son atribuibles a una respuesta inflamatoria excesiva que causa daño endotelial generalizado. Durante los últimos años, la comprensión sobre estas entidades ha progresado, lo que ha llevado a modificar las definiciones y los criterios diagnósticos de los síndromes hipertensivos del embarazo. Aunque es posible controlar la presión arterial con fármacos antihipertensivos y prevenir las convulsiones con sulfato de magnesio, por el momento el único tratamiento definitivo para la preeclampsia y la eclampsia continúa siendo el parto programado, a menudo prematuro. Este estudio proporciona pautas actualizadas para el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de los distintos tipos de síndromes hipertensivos del embarazo.

Palabras clave: Preeclampsia, Síndrome HELLP, Hipertensión crónica en el embarazo, Hipertensión gestacional, Eclampsia.

Hypertensive syndromes of pregnancy: updated guidelines for clinical behavior.

SUMMARY

Hypertensive syndromes of pregnancy are a leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. Their etiology is complex, multifactorial and not yet fully understood; however, there is recent evidence that the symptoms are attributable to an excessive inflammatory response causing widespread endothelial damage. During the last few years, our understanding of these entities has progressed, leading to modified definitions and diagnostic criteria for hypertensive syndromes of pregnancy. Although it is possible to control blood pressure with antihypertensive drugs and prevent seizures with magnesium sulfate, for the time being the only definitive treatment for preeclampsia and eclampsia remains scheduled, often premature, delivery. This study provides updated guidelines for early diagnosis and timely treatment of the different types of hypertensive syndromes of pregnancy.

Keywords: Preeclampsia, HELLP syndrome, Chronic hypertension in pregnancy, Gestational hypertension, Eclampsia.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes hipertensivos del embarazo (SHE) constituyen una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal en todo el mundo, pero la carga es mayor en los países de ingreso bajo y mediano bajo (1). Los SHE incluyen hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia e hipertensión crónica y se caracterizan por un aumento de la presión arterial y alteraciones multiorgánicas que van de leves a graves (2). Durante los últimos años, la comprensión sobre estas entidades ha progresado, lo que ha llevado a modificar las definiciones y los criterios diagnósticos de los SHE.

¹Escuela de Ciencias de la Salud «Dr. Francisco Battistini Casalta», Universidad de Oriente – Núcleo Bolívar; Instituto de Investigación Biomédica y Vacuna Terapéuticas; Departamento de Obstetricia y Ginecología, Instituto Venezolano de los Seguros Sociales «Dr. Héctor Nouel Joubert», Ciudad Bolívar, Venezuela. ²Instituto de Investigación Biomédica y Vacuna Terapéuticas, Ciudad Bolívar; Escuela de Medicina «Luis Razetti», Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. ³Instituto de Investigación Biomédica y Vacuna Terapéuticas, Ciudad Bolívar, Venezuela; Programa de Formación de Científicos Médicos (MD/PhD), Facultad de Medicina, Universidad de Minnesota, Minnesota, Estados Unidos. ⁴Escuela de Medicina «Luis Razetti», Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. ⁵Instituto de Investigación Biomédica y Vacuna Terapéuticas, Ciudad Bolívar; Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela. Correo de correspondencia: fhabiancarrion@gmail.com

Forma de citar este artículo: Carrión-Nessi FS, Omaña-Ávila OD, Romero SR, Mendoza DL, Lahoud AC, Marchis MJ, et al. Síndromes hipertensivos del embarazo: pautas actualizadas para la conducta clínica. Rev Obstet Ginecol Venez. 2022; 82(2): 242-263. https://doi.org/10.51288/00820213

El objetivo de esta revisión fue describir la epidemiología, las definiciones y criterios diagnósticos, la fisiopatología, la prevención y la conducta ante los SHE.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se realizaron búsquedas en PubMed y Google Académico de todos los ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas y de la literatura, en cualquier idioma, utilizando los términos de búsqueda *gestational hypertension*, *chronic hypertension in pregnancy*, *preeclampsia*, *HELLP syndrome* y *eclampsia*. También se consultaron los boletines de prácticas del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) n.º 222, hipertensión gestacional y preeclampsia (3), y n.º 203, hipertensión crónica en el embarazo (4). Las referencias citadas en estas publicaciones se examinaron para identificar otros artículos originales recientes y referencias más antiguas de gran importancia (p. ej., informes de ensayos clínicos o artículos relacionados con un hallazgo concreto).

SÍNDROME HIPERTENSIVO DEL EMBARAZO

Cambio del término «trastornos» por «síndromes»

Debido a que las escuelas más influyentes en el estudio de la hipertensión gestacional y la preeclampsia son norteamericanas, la mayoría de los boletines y protocolos publicados al respecto se encuentran en el idioma inglés. Frecuentemente, se ha utilizado el término «trastornos» -producto de la traducción directa de la palabra inglesa *disorders*- para englobar estas entidades, que en español no representa la multiplicidad de eventos patológicos desarrollados en la hipertensión gestacional y la preeclampsia, así como la poca especificidad que se tiene sobre su patogénesis. Por ello, se propone cambiar el término «trastornos» por «síndromes» (5).

Epidemiología

Se ha estimado que la preeclampsia y la hipertensión gestacional complican del 2 % al 8 % (6-8) y del 5 % al 10 % (9) de todos los embarazos a nivel mundial, respectivamente. En América Latina y el Caribe, los síndromes hipertensivos del embarazo (SHE) son responsables de casi el 26 % de las muertes maternas, mientras que en África y Asia contribuyen al 9 % de las muertes. Si bien la mortalidad materna es menor en los países de ingreso alto que en los países en desarrollo, el 16 % de las muertes maternas se pueden atribuir a los SHE (6,8). En Estados Unidos, la tasa de preeclampsia aumentó en un 25 % entre 1987 y 2004 (10), lo que puede estar relacionado con una mayor prevalencia de enfermedades predisponentes como la hipertensión crónica, la diabetes y la obesidad (11). Además, en comparación con las mujeres que tuvieron su parto en 1980, las que lo hicieron en 2003 tenían un riesgo 6,7 veces mayor de desarrollar preeclampsia con signos de gravedad (9).

Factores de riesgo

Diversos factores de riesgo han sido asociados con una mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia durante el embarazo: nuliparidad, gestación múltiple, antecedente de preeclampsia en un embarazo previo, hipertensión crónica, diabetes pregestacional, diabetes gestacional, trombofilia, lupus eritematoso sistémico, índice de masa corporal mayor a 30 previo al embarazo, síndrome antifosfolipídico, edad materna igual o mayor a 35 años, nefropatía, técnicas de reproducción asistida y apnea obstructiva del sueño (12-18). Sin embargo, es importante recordar que la mayoría de los casos de preeclampsia se presentan en mujeres nulíparas saludables sin factores de riesgo evidentes (3). Aunque no está claro el papel específico de las interacciones genético-ambientales sobre el riesgo y la incidencia de la preeclampsia, algunos reportes sugieren que la propensión a desarrollar preeclampsia puede tener algún componente genético (19-21).

Definiciones y criterios diagnósticos de los síndromes hipertensivos del embarazo

Conceptos esenciales

Según el ACOG (3), la hipertensión en el embarazo se define como una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mm Hg y/o una presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mm Hg, medida en dos ocasiones separadas por un intervalo de 4 horas. Si bien diversos autores (22-24) han sugerido la actualización de esta pauta diagnóstica a una PAS ≥ 130 mm Hg y/o una PAD ≥ 80 mm Hg según las directrices publicadas por el Colegio Estadounidense de Cardiología/Asociación Estadounidense del Corazón en 2017 (25), aún se estudian los beneficios de esta reforma en las embarazadas y su consideración en guías internacionales. La proteinuria en el embarazo se define como 300 mg/dL o más de proteína en una recolección de orina de 24 horas, o una relación proteína/creatinina $\geq 0,3$ o, cuando no se disponga de estos métodos cuantitativos o se requieran decisiones rápidas, una lectura con tira reactiva de 2+ de proteína en orina (3).

Clasificación orientada a la conducta

El informe del Grupo de Trabajo sobre la Hipertensión en el Embarazo (26) y el último boletín de práctica sobre la hipertensión gestacional y preeclampsia del ACOG (3) sugieren utilizar una clasificación básica, precisa y orientada al manejo que considera los SHE en cuatro categorías: 1) preeclampsia, con dos subcategorías (sin signos de gravedad y con signos de gravedad) y una variante (síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y recuento bajo de plaquetas: HELLP); 2) hipertensión gestacional; 3) hipertensión crónica, con dos subcategorías (exacerbada en el embarazo y con preeclampsia sobreagregada); y 4) eclampsia.

Preeclampsia

La preeclampsia se define como la hipertensión de nueva aparición, con o sin proteinuria, después de las 20 semanas de gestación -frecuentemente cerca del término- (1, 26, 27). En el contexto de una presentación clínica similar pero antes de las 20 semanas de gestación, se deben considerar diagnósticos alternativos como púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, embarazo molar, enfermedad renal o enfermedad autoinmune (3). Si bien la hipertensión y la proteinuria se consideran los criterios clásicos para diagnosticar la preeclampsia, también son importantes otros criterios (cuadro 1) (3, 26, 28). Con base en estos criterios diagnósticos, se puede definir la preeclampsia sin signos de gravedad como la hipertensión de nueva aparición, con proteinuria, después de las 20 semanas de gestación, en ausencia de signos de gravedad; y la preeclampsia con signos de gravedad como la hipertensión de nueva aparición, con o sin proteinuria, después de las 20 semanas de gestación, en presencia de ≥ 1 signo de gravedad. Esta última puede producir complicaciones agudas como edema pulmonar agudo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda, coagulopatía, lesión renal aguda y lesión retiniana (3).

El síndrome HELLP es una variante de la preeclampsia con signos de gravedad que cursa con lactato deshidrogenasa (LDH) elevada mayor al doble de su valor normal, aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT) elevadas mayor al doble de sus valores normales y plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ (3). El síndrome HELLP es principalmente una afección del tercer trimestre; sin embargo, hasta un 30 % de los casos se pueden desarrollar en el posparto. Además, puede presentar un inicio atípico e insidioso con hasta un 15 % de los casos sin hipertensión o proteinuria (29). El síndrome HELLP puede cursar clínicamente con dolor en el cuadrante superior

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de la preeclampsia

Presión arterial

- PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg (de nueva aparición) medida en dos ocasiones separadas por un intervalo de 4 horas después de las 20 semanas de gestación, o
- PAS \geq 160 mmHg y/o PAD \geq 110 mmHg (de nueva aparición) medida en dos ocasiones separadas por un intervalo de 15 minutos*

Proteinuria

- \geq 300 mg/dL de proteína en una recolección de orina de 24 horas (o esta cantidad extrapolada de una recolección cronometrada), o
- Relación proteína/creatinina \geq 0,3, o
- Lectura con tira reactiva de 2+ de proteína en orina (cuando no se disponga de estos métodos cuantitativos o se requieran decisiones rápidas)

o en ausencia de proteinuria, con la nueva aparición de \geq 1 de los siguientes:

- Plaquetas $<$ $100 \times 10^9/L$ *
- Creatinina sérica $>$ 1,1 mg/dL o elevada mayor al doble de su valor normal en ausencia de nefropatía*
- AST y ALT elevadas mayor al doble de sus valores normales o dolor severo y persistente en el cuadrante superior derecho o epigastrio refractario a la medicación*†
- Cefalea de nueva aparición refractaria a la medicación e inexplicable por diagnósticos alternativos*‡
- Alteraciones visuales*
- Edema pulmonar*

Adaptado del informe del Grupo de Trabajo sobre la Hipertensión en el Embarazo (26) y el Boletín de Práctica n.º 222 (3) del ACOG. *Signos de gravedad de la preeclampsia; †Se cree que el dolor en el cuadrante superior derecho o epigastrio se debe a necrosis parenquimatosa hepática periportal y focal, edema celular hepático o distensión de la cápsula de Glisson, o una combinación (3); ‡La cefalea de nueva aparición como criterio diagnóstico para la preeclampsia con signos de gravedad es poco confiable e inespecífico (122). PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa.

derecho o epigastrio, malestar general, náuseas y vómitos (30-31), y puede producir complicaciones agudas como coagulación intravascular diseminada, desprendimiento de placenta, lesión renal aguda, edema pulmonar agudo y rotura hepática (32).

Hipertensión gestacional

La hipertensión gestacional se define como la hipertensión de nueva aparición sin proteinuria después de las 20 semanas de gestación que desaparece antes de las 12 semanas posparto (3, 26, 33). Este diagnóstico representa más un ejercicio de nomenclatura que uno pragmático debido a que la conducta ante la hipertensión gestacional y la preeclampsia sin signos de gravedad es muy similar, y ambos demandan una mayor vigilancia (3). Aunque los resultados en mujeres con hipertensión

gestacional suelen ser favorables, la idea de que esta entidad es intrínsecamente menos preocupante que la preeclampsia sin signos de gravedad es errónea dado que se asocia con resultados adversos del embarazo y puede no representar una entidad separada de la preeclampsia sin signos de gravedad (27, 34).

Hipertensión crónica

La hipertensión crónica exacerbada en el embarazo se define como la hipertensión diagnosticada o presente antes del embarazo, o antes de las 20 semanas de gestación, que persiste después de las 12 semanas posparto (4, 26). Para establecer el diagnóstico de hipertensión crónica exacerbada en el embarazo es ideal tener conocimiento de los valores de presión arterial (PA) previos al embarazo; sin embargo, muchas

mujeres desconocen estos valores antes del embarazo (4). Además, la prevalencia de la hipertensión se subestima cuando se basa en el autoinforme en lugar de las mediciones documentadas o el diagnóstico médico (35).

La hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada no siempre es fácil de diagnosticar y, a menudo, es un diagnóstico de exclusión. La aparición de proteinuria, el aumento súbito de la PA o de la proteinuria por encima del umbral normal, o el desarrollo del síndrome HELLP debe impulsar la evaluación de la embarazada para un posible diagnóstico de hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada (4); los niveles de ácido úrico elevados también puede ser útiles en casos de incertidumbre diagnóstica (35). Sin embargo, a menudo es difícil distinguir entre el deterioro de la hipertensión crónica exacerbada en el embarazo y la hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada.

La diferenciación entre la hipertensión crónica e hipertensión gestacional o preeclampsia a veces solo se puede hacer en retrospectiva, especialmente en las mujeres que inician el control prenatal después de las 20 semanas de gestación. Se ha sugerido que la hipertensión persistente después de las 12 semanas posparto se puede reclasificar retrospectivamente como crónica. Sin embargo, aún no se ha establecido el tiempo necesario para la resolución de la hipertensión en el embarazo (4).

Eclampsia

La eclampsia se define como convulsiones tónico-clónicas, focales o multifocales, de nueva aparición en ausencia de otras causas como epilepsia, isquemia e infarto de las arterias cerebrales, hemorragia intracraneal o uso de fármacos (3). Algunos de estos diagnósticos alternativos pueden ser más probables

cuando las convulsiones se presentan después de las 48 a 72 horas posparto o durante la administración de sulfato de magnesio (36). La eclampsia puede ir precedida de signos premonitorios de irritación del sistema nervioso central como cefalea occipital o frontal intensa y persistente, visión borrosa, fotofobia y alteración del estado mental (37, 38). Además, se puede presentar clínicamente con cefalea, visión borrosa, escotomas e hiperreflexia, y puede producir complicaciones agudas como hipoxia e hipercapnia materna grave, traumatismos y neumonía por aspiración (3).

Patogénesis de la preeclampsia

A lo largo de las últimas dos décadas, se han propuesto varios mecanismos patogénicos de la preeclampsia, incluidos los siguientes: isquemia uteroplacentaria crónica, toxicidad por lipoproteínas de muy baja densidad, mala adaptación inmune, impronta genética, aumento de la apoptosis o necrosis trofoblástica y respuesta inflamatoria materna exagerada secundaria a la deportación trofoblástica (cuadro 2) (8, 39-45). Estudios recientes plantean un posible papel de la endoglina soluble y otros factores antiangiogénicos circulantes (46), así como de los factores de riesgo cardiovasculares preexistentes junto con el embarazo y de la infección microbiana latente (47), en la patogénesis de la preeclampsia. De igual manera, la piroptosis (48) y la autofagia (49) son mecanismos novedosos sugeridos en la patogénesis de la enfermedad. Es posible que una combinación de algunos de estos supuestos mecanismos patogénicos sea responsable de desencadenar el espectro clínico de la misma. Por ejemplo, existe evidencia clínica (50-51) y experimental (52, 53) que sugiere que la isquemia uteroplacentaria conduce a un aumento de las concentraciones circulantes de factores antiangiogénicos y desequilibrios angiogénicos (54).

Cuadro 2. Mecanismos patogénicos de la preeclampsia

Mecanismo patogénico	Hipótesis
Isquemia uteroplacentaria crónica	El aumento de la deportación trofoblástica, como consecuencia de la isquemia, puede causar disfunción celular endotelial (41)
Toxicidad por VLDL	En respuesta al aumento de la demanda energética durante el embarazo, se movilizan ácidos grasos no esterificados desde el tejido adiposo hacia el hígado. Es probable que, en embarazadas con concentraciones bajas de albúmina, este transporte de ácidos grasos extra no esterificados reduzca la actividad antitóxica de la albúmina hasta un punto en el que se exprese la toxicidad por VLDL (41)
Mala adaptación inmune	La interacción entre los leucocitos deciduales y las células citotrofoblásticas invasoras es esencial para la invasión y el desarrollo fisiológicos del trofoblasto. La mala adaptación inmune puede causar una invasión superficial de las arterias espirales por las células citotrofoblásticas endovasculares y una disfunción de las células endoteliales mediada por el aumento de la liberación decidual de citocinas, enzimas proteolíticas y especies de radicales libres (41)
Impronta genética	La penetrancia —frecuencia con que se expresa un gen— puede depender del genotipo fetal, y el desarrollo de la preeclampsia se puede basar en un solo gen recesivo o en un gen dominante con penetrancia incompleta, por lo que la posibilidad de impronta genética debe ser considerada en futuras investigaciones genéticas de la preeclampsia (41)
Aumento de la apoptosis o necrosis trofoblástica	A través de citotrofoblastos cultivados y un modelo <i>in vitro</i> de sincitización, se ha demostrado que la apoptosis trofoblástica placentaria observada en la preeclampsia puede ser inducida por el factor de necrosis tumoral-alfa/interferón-gamma y las condiciones de depleción de oxígeno (42, 43)
Respuesta inflamatoria materna exagerada secundaria a la deportación trofoblástica	Los restos apoptóticos de sincitiotrofoblasto, que se eliminan a través de la circulación materna durante el embarazo normal y en cantidades mayores en la preeclampsia, pueden ser el estímulo para esta respuesta (44, 45)

VLDL: lipoproteína de muy baja densidad

Fisiopatología de la preeclampsia

La fisiopatología subyacente que dirige la transición al estado de preeclampsia aún no es completamente entendida. Sin embargo, se cree que está relacionada con mecanismos moleculares que reducen la perfusión placentaria, induciendo la disfunción del endotelio en los tejidos vasculares maternos (55). Generalmente, estos procesos surgen por un fracaso relativo para inducir la inmunotolerancia entre los aloantígenos paternos proveniente del trofoblasto y el tejido materno (56), lo que ocasiona una inadecuada invasión citotrofoblástica y una remodelación defectuosa de las arterias espirales uterinas (57). La hipoxia placentaria resultante activa la cascada apoptótica en el trofoblasto vellosos que termina con la formación de nudos sincitiales y el desprendimiento de fragmentos de la membrana basal del sincitiotrofoblasto y otros

factores como leucocitos, partículas de la membrana plaquetaria, especies reactivas de oxígeno, neutrófilos activados, citocinas, factores de crecimiento, factores angiogénicos y hormonas hacia la circulación materna (58, 59). Estos factores luego interactúan con el endotelio vascular materno dañándolo directamente (60), activando neutrófilos y exacerbando la respuesta inflamatoria sistémica (58, 61), lo que induce una disfunción endotelial manifestada por el aumento de los niveles circulantes de fibronectina y factor de von Willebrand, marcadores de lesión de las células endoteliales encontrados en mujeres con preeclampsia (62). Asimismo, la disminución de los niveles de prostaciclina y óxido nítrico, y el aumento de los niveles de tromboxano A₂, endotelinas y de la reactividad vascular a la angiotensina II en mujeres preeclámpticas sugieren una disfunción endotelial (62, 63).

En el embarazo normal ocurren cambios hemodinámicos, vasculares y renales que buscan satisfacer las demandas metabólicas maternas y fetales: aumenta el volumen sanguíneo materno en un 40 %-50 % y disminuye la PA (55), incrementa la tasa de filtración glomerular en un 30 %-40 % (64), y aumentan los niveles de renina y angiotensina II en el plasma (65). Sin embargo, estos cambios se suprimen en la preeclampsia, lo que conlleva a alteraciones significativas para la madre y el feto (66) (cuadro 3) (3, 54, 67-76).

Factores predictores de la preeclampsia

Diversos estudios han evaluado la utilidad de los marcadores bioquímicos y biofísicos en la predicción de la preeclampsia de inicio temprano (≤ 34 semanas de gestación) y la de inicio tardío (> 34 semanas de gestación). En general, la sensibilidad y especificidad para la predicción de la preeclampsia de inicio temprano utilizando parámetros bioquímicos del primer trimestre (77-79) y bioquímicos (78-80) o

Cuadro 3. Alteraciones materno-fetales en la preeclampsia

Cambios	Fundamento
Cambios vasculares	
Hemoconcentración	Falta de la hipervolemia asociada con el embarazo normal (67)
Vasoespasmio intenso	Interacción de agentes vasoactivos: disminución de los niveles de prostaciclina (vasodilatador) y óxido nítrico (potente vasodilatador), y aumento de los niveles de tromboxano A2 (potente vasoconstrictor) y endotelinas (potentes vasoconstrictores) (3)
Cambios hematológicos	
Trombocitopenia	Mayor activación, agregación y consumo plaquetario (68)
Hemólisis	Destrucción de eritrocitos (69)
Cambios hepáticos	
Enzimas hepáticas elevadas	Necrosis periportal hepática (3)
LDH elevada	Isquemia y/o necrosis tisular hepática y hemólisis (3)
Bilirrubina elevada	Hemólisis (3)
Alteraciones del PT, PTT y fibrinógeno	Disfunción hepática (70)
Cambios renales	
Endoteliosis glomerular	Vacuolización e inflamación de células mesangiales y endoteliales con fibrillas, presencia de depósitos subendoteliales de proteína reabsorbidos del filtrado glomerular y cilindros tubulares (71, 72)
Proteinuria	Aumento de la permeabilidad tubular a la mayoría de las proteínas de gran peso molecular: albúmina, globulina, transferrina y hemoglobina (3)
Hipocalciuria	Aumento de la reabsorción tubular de calcio (3)
Hiperuricemia	Aumento de la producción y reabsorción y disminución de la excreción de ácido úrico en los túbulos renales proximales (73)
Edema	Retención renal de sodio y agua (74)
Oliguria	Vasoespasmio intrarrenal con disminución del 25 % de la TFG (3)
Consecuencias fetales	
RCF, oligohidramnios, desprendimiento de placenta y estado fetal no tranquilizador	Limitación del flujo sanguíneo uteroplacentario secundario a la remodelación defectuosa de las arterias espirales uterinas o lesiones vasculares placentarias, o ambas (54, 75, 76)

LDH: lactato deshidrogenasa; PT: tiempo de protrombina; PTT: tiempo parcial de tromboplastina; TFG: tasa de filtración glomerular; RCF: restricción del crecimiento fetal.

biofísicos (81-84) del segundo trimestre son mejores que para la preeclampsia de inicio tardío (85, 86). Si bien el fundamento de estas discrepancias aún no está claro, es posible que la etapa de las agresiones a la línea de suministro fetal o la respuesta fetal a estas agresiones pueda ser diferente entre la preeclampsia de inicio temprano y la de inicio tardío (3). Hasta la fecha, se han desarrollado múltiples y muy variados modelos para la predicción de la preeclampsia, algunos de los cuales han arrojado resultados prometedores. Sin embargo, el alto grado de heterogeneidad entre los estudios impide la selección del mejor modelo o un análisis agregado de los modelos de pronóstico (87).

Predicción de la preeclampsia de inicio temprano

El algoritmo de la *Fetal Medicine Foundation* informa que una combinación de factores de riesgo maternos presentes, PA media alta, índice de pulsatilidad arterial uterina alto y concentraciones séricas maternas bajas de factor de crecimiento placentario (PIGF) y de proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) entre las 11 y 13 semanas más 6 días de gestación predice $\geq 90\%$ de los casos de preeclampsia de inicio temprano (77, 88, 89). Asimismo, el *doppler* de la arteria uterina del primer trimestre es un recurso útil para predecir la preeclampsia de inicio temprano, así como otros resultados adversos del embarazo (90).

Predicción de la preeclampsia de inicio tardío

Los factores angiogénicos como la forma soluble de la tirosina cinasa 1 (sFlt-1) y la PIGF, con o sin información sobre las características clínicas, pueden facilitar la predicción de la preeclampsia de inicio tardío. Un estudio prospectivo que midió los niveles séricos maternos de sFlt-1, PIGF y PAPP-A en 730 mujeres entre las 32 y 37 semanas de gestación apoyó la capacidad de una sola medición de la relación sFlt-1:PIGF después de las 34 semanas de gestación para predecir la preeclampsia de inicio tardío con

una sensibilidad y especificidad del 84,4 % y 93 %, respectivamente; sin embargo, los resultados de este estudio se basaron en un único centro (85). Un estudio de cohorte prospectivo en 4099 mujeres nulíparas no seleccionadas reportó que una relación sFlt-1:PIGF ≤ 38 a las 36 semanas de gestación proporcionó una predicción clínicamente útil (valor predictivo negativo: 99,2 %) para descartar preeclampsia con signos de gravedad entre mujeres de riesgo bajo (91). Un metaanálisis y una revisión sistemática recientes también concluyeron que la relación sFlt-1:PIGF puede resultar un recurso de detección valioso para la preeclampsia que ayuda en la toma de decisiones, la estratificación del tratamiento y una mejor asignación de recursos (92).

Prevención de los síndromes hipertensivos del embarazo

Todas las embarazadas deben recibir consejos generales sobre el estilo de vida para mantener una dieta sana y hacer ejercicio, en virtud de la menor tasa de SHE y de diabetes gestacional reportada en las mujeres que consumen alimentos saludables y hacen ejercicio aeróbico con regularidad durante el embarazo (93). Hasta la fecha, ninguna intervención ha demostrado ser inequívocamente eficaz para eliminar o reducir el riesgo de preeclampsia, y las pruebas que demuestran la eficacia de las vitaminas C, D y E (94, 95), el aceite de pescado (96), los suplementos de ajo (97), el ácido fólico (98), la restricción de sodio (99), el reposo en cama (100), la metformina (101) y el sildenafil (102, 103) son insuficientes.

Aspirina

Como se sabe, se ha planteado la hipótesis de que un desequilibrio en el metabolismo de la prostaciclina y el tromboxano A2 está involucrado en la patogénesis de la preeclampsia (62, 63). El uso de aspirina a dosis altas (150 mg/día), iniciada entre las 12 y 28

semanas de gestación y continuada hasta el parto para prevenir la preeclampsia en mujeres con uno de los factores de riesgo alto o con más de uno de los factores de riesgo moderado de preeclampsia, se fundamenta en su inhibición preferencial del tromboxano A2 (cuadro 4) (3, 104-108). Los efectos adversos y la iatrogenicidad de la aspirina parecen ser bajos, lo que permite una prescripción frecuente teniendo en cuenta la favorable relación beneficio-riesgo (109-110). Sin embargo, los síntomas gastrointestinales están presentes en el 10 % de las pacientes, y algunos estudios han reportado efectos adversos raros pero graves, especialmente en términos de hemorragia (111).

Calcio

El uso de suplementos de calcio a dosis altas (≥ 1 g/día) puede reducir el riesgo de preeclampsia, en particular para las mujeres con dietas bajas de calcio (112, 113). Sin embargo, la evidencia es de baja calidad.

Conducta ante los síndromes hipertensivos del embarazo

Hipertensión gestacional y preeclampsia sin signos de gravedad

La evaluación clínica inicial debe comenzar con una anamnesis y un examen físico materno-fetal completo, incluyendo un perfil biofísico fetal (ecografía fetal para estimar el peso fetal y la cantidad de líquido amniótico, y pruebas anteparto). Se debe solicitar un hemograma con recuento de plaquetas, creatinina, LDH, AST, ALT, ácido úrico y pruebas de proteinuria. La conducta posterior dependerá de los resultados de la evaluación inicial y la edad gestacional (3).

En mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia sin signos de gravedad a las 37 semanas de gestación o más, es apropiado el parto al momento del diagnóstico (3). Un ensayo controlado, aleatorio, paralelo y multicéntrico realizado en seis hospitales académicos y 32 no académicos de los Países Bajos, entre octubre de 2005 y marzo de 2008, reportó que

Cuadro 4. Factores de riesgo de preeclampsia y uso de la aspirina

Nivel de riesgo	Factores de riesgo	Recomendación
Alto	Antecedente de preeclampsia, gestación múltiple, hipertensión crónica, diabetes mellitus, nefropatía, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico	Aspirina en dosis altas si la paciente tiene ≥ 1 factor de riesgo alto
Moderado	Nuliparidad, índice de masa corporal mayor a 30, antecedente familiar de preeclampsia, raza afroamericana, bajo nivel socioeconómico, edad materna igual o mayor a 35 años, bajo peso al nacer o pequeño para la edad gestacional en embarazo anterior, periodo intergenésico mayor a 10 años	Considerar aspirina en dosis altas si la paciente tiene ≥ 2 factores de riesgo moderado
Bajo	Parto previo a término sin complicaciones	No se recomienda aspirina en dosis bajas

Adaptado del Boletín de Práctica n.º 222 (3) del ACOG.

la inducción del parto se asocia con una mejora del resultado materno y se debe indicar a las mujeres con hipertensión gestacional y preeclampsia sin signos de gravedad a las 37 semanas de gestación o más (114).

En mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia sin signos de gravedad antes de las 37 semanas de gestación, es apropiado el manejo expectante hasta el parto a las 37 semanas de gestación, en ausencia de pruebas anteparto anormales, trabajo de parto pretérmino, rotura de membranas antes del trabajo de parto pretérmino o sangrado vaginal, para el beneficio fetal (33, 115). Aunque el manejo expectante durante el periodo pretérmino tardío (entre las 34 y 36 semanas más 6 días de gestación) se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia con signos de gravedad, eclampsia, síndrome HELLP, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento fetal y muerte fetal, estos riesgos son pequeños y contrarrestados por la mayor tasa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, de complicaciones respiratorias neonatales y de muerte neonatal asociada con el parto antes de las 37 semanas de gestación (116). El manejo expectante ambulatorio es una opción para estas mujeres y requiere una evaluación clínica materno-fetal frecuente. Debido a que la progresión de hipertensión gestacional y preeclampsia sin signos de gravedad a preeclampsia con signos de gravedad puede ocurrir entre unos días y 3 semanas (72), se debe alertar a las mujeres que reporten inmediatamente presiones arteriales en rango de gravedad, ausencia de movimientos fetales y cualquier síntoma ominoso (p. ej., dolor en el cuadrante superior derecho o epigastrio, cefalea intensa y persistente, alteraciones visuales y dificultad para respirar). Además, es necesario un estrecho control clínico materno-fetal en consultas semanales con monitorización de la PA, perfil biofísico fetal y pruebas de laboratorio en serie, así como en consultas mensuales con monitorización del crecimiento fetal (117). Si el cumplimiento de una monitorización frecuente es una preocupación, el manejo expectante hospitalario es apropiada para estas mujeres (3).

Hipertensión crónica exacerbada en el embarazo

La evaluación clínica inicial es similar a la de la hipertensión gestacional o preeclampsia sin signos de gravedad. Según recomendaciones basadas en consensos y opiniones de expertos, las mujeres con hipertensión crónica deben ser evaluadas antes del embarazo para identificar la posible afectación de órganos diana, para considerar la evaluación de la hipertensión secundaria y para optimizar las comorbilidades maternas (p. ej., diabetes, obesidad, nefropatía) antes del embarazo. Además, las mujeres con hipertensión crónica exacerbada en el embarazo tratada con fármacos antihipertensivos deben mantener rangos de PAS entre 120 y 159 mmHg y PAD entre 80 y 109 mmHg. Para las mujeres con afecciones comórbidas, los objetivos de PA deben ser más bajos y se puede lograr un manejo óptimo en consulta con otras subespecialidades (p. ej., cardiología) (4). Los fármacos orales enumerados en el cuadro 5 (4) se pueden considerar solos o en combinación para el tratamiento de mantenimiento crónico.

En mujeres con hipertensión crónica exacerbada en el embarazo a las 37 semanas de gestación o más, el momento del parto depende del uso de fármacos antihipertensivos de mantenimiento: si no se les prescribió medicación antihipertensiva de mantenimiento, se recomienda el parto a las 38 semanas de gestación o más; si se les prescribió medicación antihipertensiva de mantenimiento, se recomienda el parto a las 37 semanas de gestación o más (118). Sin embargo, estas recomendaciones se basan en evidencia científica limitada. En mujeres con hipertensión crónica exacerbada en el embarazo antes de las 37 semanas de gestación y con condiciones materno-fetales estables, se sugiere el manejo expectante ambulatorio hasta las 37 semanas de gestación con una estrecha vigilancia materno-fetal (4).

Cuadro 5. Fármacos antihipertensivos orales comunes durante el embarazo

Fármaco	Dosis	Comentarios
Labetalol	200-800 mg VO/8-12 h (comúnmente iniciado con 100-200 mg VO/12 h)	Posibles efectos broncoconstrictores. Evitar en mujeres con asma, enfermedad miocárdica preexistente, función cardíaca descompensada, bloqueo cardíaco y bradicardia
Nifedipina LP	30-120 mg VO/24 h (comúnmente iniciado con 30-60 mg VO/24 h)	No utilizar la forma sublingual. La formulación de liberación inmediata se debe reservar generalmente para el control de presiones arteriales graves y agudamente elevadas en pacientes hospitalizados. Se debe evitar en caso de taquicardia
Metildopa	500-1000 mg/8 h (comúnmente se iniciado con 250 mg VO/6-12 h)	Datos de seguridad hasta los 7 años de edad en niños. Puede no ser tan eficaz como otros fármacos, especialmente en el control de la hipertensión grave. Uso limitado por el perfil de efectos secundarios (sedación, depresión, mareos)
Hidroclorotiazida	12,5-50 mg VO/24 h	Agente de segunda o tercera línea

Adaptado del Boletín de Práctica n.º 203 del ACOG (4). VO: vía oral; LP: liberación prolongada.

Hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada y preeclampsia con signos de gravedad

El curso clínico de la hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada y de la preeclampsia con signos de gravedad se caracteriza por un deterioro progresivo de la condición materno-fetal, y la conducta dependerá de la edad gestacional.

En mujeres con hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada o preeclampsia con signos de gravedad a las 34 semanas de gestación o más, es apropiado el parto después de la estabilización materna; el parto no se debe retrasar por la administración de corticoides para la maduración pulmonar fetal (3).

En mujeres con hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada o preeclampsia con signos de gravedad antes de las 34 semanas de gestación y con condiciones materno-fetales estables, se puede considerar el manejo expectante hospitalario. Diversos estudios sobre manejo agresivo versus expectante en mujeres

con preeclampsia con signos de gravedad entre las 28 y 34 semanas de gestación y con condiciones materno-fetales estables han demostrado que la conducta expectante se asocia con una edad gestacional más alta en el momento del parto, bajo riesgo materno y mejores resultados neonatales (119-122). Sin embargo, un ensayo controlado, aleatorio, paralelo y multicéntrico realizado en ocho hospitales académicos de América Latina (incluido el Hospital «Nuestra Señora de Chiquinquirá» en Maracaibo, Venezuela) entre agosto de 2010 y agosto de 2012 no reportó ningún beneficio neonatal con el manejo expectante de la preeclampsia con signos de gravedad entre las 28 y 34 semanas de gestación (123). Esto puede ser explicado por las limitaciones de los cuidados intensivos neonatales en países con bajos recursos (124). Por tanto, la conducta expectante hospitalaria de estas entidades se basa en estrictos criterios de selección de las candidatas apropiadas y se logra mejor en un entorno con recursos adecuados para la atención materno-fetal (125). Además, emprender un curso de tratamiento expectante hospitalario requiere la adherencia a los principios de la toma de decisiones compartida con discusiones

sobre los riesgos y beneficios materno-fetales y un estrecho control clínico materno-fetal con pruebas de laboratorio en serie (117). Si estos requisitos no pueden ser cumplidos, se debe referir a las pacientes a un centro sanitario con condiciones adecuadas. La conducta ante las pacientes con hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada o preeclampsia con signos de gravedad antes de las 34 semanas de gestación y con condiciones materno-fetales estables es la siguiente: 1) hospitalizar en un área de alto riesgo obstétrico con personal capacitado para su control y vigilancia; 2) dieta normosódica, normocalórica y normoproteica; 3) reposo relativo en decúbito lateral izquierdo; 4) hidratación parenteral con 1000 mL de solución Ringer lactato alterna con glucofisiológica por vía intravenosa (VIV) a razón de 14 gotas por minuto; 5) prevención de las convulsiones con 4-6 g de sulfato de magnesio diluidos en 500 mL de solución dextrosa al 5 % por VIV a pasar en 30 minutos, luego 4-8 g de sulfato de magnesio diluidos en 500 mL de solución dextrosa al 5 % por VIV cada 8 hora; 6) tratamiento antihipertensivo para el control urgente de la PA (Cuadro 6) (3); 7) administración de corticoides para la maduración pulmonar fetal; 8) pruebas de laboratorio (hemograma con recuento de plaquetas,

creatinina, LDH, AST y ALT) en serie; y 9) control de líquidos administrados y eliminados mediante cateterismo vesical. La administración de sulfato de magnesio está contraindicada en miastenia gravis, hipocalcemia, insuficiencia renal moderada a grave, isquemia cardiaca, bloqueo cardiaco y miocarditis. Además, se debe estar alerta sobre los signos de intoxicación por sulfato de magnesio como oliguria menor a 30 mL/h, reflejos osteotendinosos abolidos, frecuencia respiratoria menor a 14 respiraciones por minuto y paro cardiorrespiratorio, y cuyo antídoto es 10 mL de gluconato de calcio al 10 % por VIV a pasar en 3 minutos más furosemida por VIV para acelerar la excreción urinaria (3). Si durante la conducta expectante hospitalaria se evidencia un deterioro de la condición materno-fetal que incluya algunos de los criterios del cuadro 7, se recomienda el parto acelerado después de la estabilización materna (117).

Eclampsia

La conducta clínica inicial requiere medidas de apoyo básicas como pedir ayuda, prevenir lesiones maternas, colocar en decúbito lateral izquierdo, prevenir la aspiración, administrar oxígeno y monitorizar los

Cuadro 6. Fármacos antihipertensivos utilizados para el control urgente de la presión arterial durante el embarazo

Fármaco	Dosis	Mecanismo de acción	Inicio de acción
Labetalol	10-20 mg VIV, luego 20–80 mg VIV/10–30 min (máx. 300 mg/día) o infusión constante de 1–2 mg/min	Antagonista competitivo de los receptores α y β -adrenérgicos	1-2 min
Hidralazina	5 mg VIV o VIM, luego 5–10 mg IV/20-40 minutos (máx. 20 mg) o infusión constante de 0,5–10 mg/h	Vasodilatador periférico	10-20 min
Nifedipina LI	10-20 mg VO (repetir en 20 minutos si es necesario), luego 10-20 mg VO/2-6 h (máx. 180 mg/día)	Calcioantagonista	5-10 min

Adaptado del Boletín de Práctica n.º 222 del ACOG (3). VIV: vía intravenosa; VIM: vía intramuscular; LI: liberación inmediata.

Cuadro 7. Condiciones que impiden el manejo expectante

Maternas

- Presiones arteriales en rango de gravedad que no responden a la medicación antihipertensiva
- Cefalea intensa y persistente refractaria a la medicación
- Dolor en el cuadrante superior derecho o epigastrio refractario a la medicación
- Alteraciones visuales, déficit motor o alteraciones del sensorio
- Accidente cerebrovascular
- Infarto de miocardio
- Síndrome HELLP
- Creatinina sérica > 1,1 mg/dL o elevada mayor al doble de su valor normal en ausencia de nefropatía
- Edema pulmonar
- Eclampsia
- Sospecha de desprendimiento de placenta o sangrado vaginal en ausencia de placenta previa

Fetales

- Pruebas fetales anormales
- Muerte fetal
- Feto sin expectativas de supervivencia en el momento del diagnóstico materno (p. ej., anomalía fetal, prematuridad extrema)
- Flujo diastólico final invertido persistente en la arteria umbilical

HELLP: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y recuento bajo de plaquetas.

signos vitales incluida la saturación de oxígeno. Posteriormente, se administra sulfato de magnesio para prevenir las convulsiones recurrentes (la mayoría son autolimitadas) y se procede con el parto después de la estabilización materna. En los casos de pacientes extremadamente agitadas, se puede usar 1 mg de clonazepam o 10 mg de diazepam/midazolam por VIV para sedarlas y facilitar el cateterismo venoso periférico y vesical. Sin embargo, estos fármacos se deben usar cuidadosamente y solo si es absolutamente necesario debido a que inhiben los reflejos laríngeos y deprimen los centros respiratorios centrales que conducen a la apnea. La eclampsia por sí sola no es una indicación de parto por cesárea, por lo que el método de parto dependerá de la edad gestacional, la presentación fetal y los hallazgos del examen cervical. Se puede anticipar una alta tasa de fracaso con la inducción del parto en embarazos de menos de 30 semanas de gestación (cuando la paciente no está en trabajo de parto activo) si la puntuación de Bishop es desfavorable (< 8 puntos). En estos casos, se puede optar por el parto por cesárea sin más demora; el parto no se debe retrasar por la administración de corticoides para la maduración pulmonar fetal (3).

Síndrome HELLP

Teniendo en cuenta la gravedad de esta entidad, con mayores tasas de morbilidad materna en mujeres con síndrome HELLP, es apropiado el parto, independientemente de la edad gestacional (3). En virtud de que la conducta en mujeres con síndrome HELLP requiere la disponibilidad de unidades de cuidados intensivos neonatales y obstétricos con personal capacitado para su control y vigilancia, las pacientes que están alejadas del término deben recibir atención en un centro sanitario especializado con condiciones adecuadas (125, 126).

Seguimiento de la progresión de los síndromes hipertensivos del embarazo

El curso clínico en mujeres con hipertensión gestacional, preeclampsia sin signos de gravedad o hipertensión crónica exacerbada en el embarazo puede empeorar durante el trabajo de parto, por lo que todas estas mujeres deben ser monitoreadas para detectar tempranamente la progresión a hipertensión crónica

con preeclampsia sobreagregada, preeclampsia con signos de gravedad, eclampsia o síndrome HELLP. La monitorización debe incluir el control de la PA y los síntomas durante el trabajo de parto, el parto y el puerperio inmediato (primeras 24 horas posparto), así como el inicio de la prevención de las convulsiones con sulfato de magnesio cuando haya progresión a preeclampsia con signos de gravedad (3).

COVID-19 y los síndromes hipertensivos del embarazo

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), produce complicaciones sistémicas como PA alta, enfermedad renal, trombocitopenia y daño hepático (127). El receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) media la acción del SARS-CoV-2 que produce una vasoconstricción resultante de la disfunción del sistema renina-angiotensina-aldosterona (128). Durante el embarazo, la ECA2 juega un papel importante en la regulación de la PA y se expresa en cantidades excesivas en el tejido placentario, incluyendo el sincitiotrofoblasto, el citotrofoblasto, el endotelio y el músculo liso vascular de las vellosidades (129). Reciente evidencia sugiere que el SARS-CoV-2 modula en la placenta la expresión de la ECA2 que puede estar relacionada con el desarrollo de los SHE (130). Hasta la fecha, múltiples casos y series de casos han planteado una relación entre la COVID-19 y los SHE (131-133); sin embargo, esta posible relación sigue sin ser completamente entendida.

En un reciente estudio se reportó que las embarazadas con COVID-19 tenían casi el doble de riesgo de desarrollar algún SHE (índice de riesgo: 1,93; intervalo de confianza del 95 %: 1,13–3,31); sin embargo, la COVID-19 no se asoció con la gravedad de los SHE y la gravedad de la COVID-19 no se asoció con el desarrollo de algún SHE (134). En un análisis adicional, la COVID-19 temprana, pero no

tardía, se asoció con el desarrollo de SHE (índice de riesgo para la COVID-19 temprana: 2,17; intervalo de confianza del 95 %: 1,11–4,24 vs. índice de riesgo para la COVID-19 tardía: 1,68; intervalo de confianza del 95 %: 0,79–3,57) (134). Estos hallazgos concuerdan con un estudio multicéntrico que documentó que las embarazadas con diagnóstico de la COVID-19 tuvieron tasas más altas de hipertensión gestacional (riesgo relativo: 1,46; intervalo de confianza del 95 %: 1,05–2,02) y preeclampsia/eclampsia (riesgo relativo: 1,76; intervalo de confianza del 95 %: 1,27–2,43); adicionalmente, las principales indicaciones de parto prematuro entre las mujeres con diagnóstico de la COVID-19 fueron preeclampsia/eclampsia/síndrome HELLP (24,7 %) (135).

Con relación al tratamiento, a pesar de la escasez de datos disponibles, las recomendaciones actuales para los SHE siguen siendo válidas debido a que el riesgo de interacción farmacológica con los medicamentos contra el SARS-CoV-2 actualmente probados es relativamente bajo (136).

La mayor parte de la literatura parece ser consistente en demostrar que la COVID-19 en el embarazo se asocia con un aumento de la morbimortalidad materno-fetal cuando se compararon embarazadas con y sin diagnóstico de la COVID-19. Estos hallazgos deben alertar a los médicos para que implementen estrictamente todas las medidas preventivas recomendadas contra la COVID-19, enfocándose en el diagnóstico de los SHE.

CONCLUSIÓN

Esta revisión actualiza los conceptos, la fisiopatología y el tratamiento de los SHE. Se resalta la importancia de las medidas preventivas y de una terapia basada en la evidencia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los Dres. María Nastasi, Mario Mejía, Julio Palao, Abia Jiménez y Denise Rojas por la revisión objetiva de este manuscrito.

Sin conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, *et al.* Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(6):e323-333. doi: 10.1016/s2214-109x(14)70227-x.
2. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, *et al.* The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(2):97-104. doi: 10.1016/j.preghy.2014.02.001.
3. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-e260. doi: 10.1097/aog.0000000000003891.
4. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e26-e50. doi: 10.1097/aog.0000000000003020.
5. Cabrera LE. Propuesta de Protocolo para el Manejo del Síndrome Hipertensivo del Embarazo. Adaptando conductas a nuestra realidad. “Hablemos el mismo idioma” [Internet]. Ciudad Bolívar: NEDA en Ginecología y Obstetricia; 2019 [consultado el 15 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.patreon.com/posts/boletin-neda-1-51374922?l=es>
6. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006; 367(9516):1066-1074. doi: 10.1016/s0140-6736(06)68397-9.
7. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33(3):130-137. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010.
8. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010; 376(9741):631-644. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60279-6.
9. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *Bmj.* 2013; 347:f6564. doi: 10.1136/bmj.f6564.
10. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens.* 2008; 21(5):521-526. doi: 10.1038/ajh.2008.20.
11. Berg CJ, MacKay AP, Qin C, Callaghan WM. Overview of maternal morbidity during hospitalization for labor and delivery in the United States: 1993-1997 and 2001-2005. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(5):1075-1081. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a09fc0.
12. Conde-Agudelo A, Belizán JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *Bjog.* 2000; 107(1):75-83. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11582.x.
13. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, *et al.* Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(4):938-942. doi: 10.1016/s0002-9378(00)70350-4.
14. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016; 353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753.
15. Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 113(1):12-16. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.07.001.
16. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 101(1):6-14. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00496-1.
17. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(11):2060-2068. doi: 10.2215/cjn.00240110.

18. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(11):1964-1978. doi: 10.2215/cjn.09250914.
19. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986; 93(9):898-908. doi: 10.1111/j.1471-0528.1986.tb08006.x.
20. Morgan T, Craven C, Lalouel JM, Ward K. Angiotensinogen Thr235 variant is associated with abnormal physiologic change of the uterine spiral arteries in first-trimester decidua. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180(1 Pt 1):95-102. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70156-0.
21. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, *et al*. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet*. 1993; 4(1):59-61. doi: 10.1038/ng0593-59.
22. Sisti G, Colombi I. New blood pressure cut off for preeclampsia definition: 130/80 mmHg. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 240:322-324. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.07.019.
23. Sisti G, Williams B. Body of Evidence in Favor of Adopting 130/80 mm Hg as New Blood Pressure Cut-Off for All the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(10). doi: 10.3390/medicina55100703.
24. Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. *Curr Hypertens Rep*. 2020; 22(9):66. doi: 10.1007/s11906-020-01082-w.
25. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, *et al*. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6):1269-1324. doi: 10.1161/hyp.0000000000000066.
26. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(5):1122-1231. doi: 10.1097/01.Aog.0000437382.03963.88.
27. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens*. 2008; 26(2):295-302. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f1a953.
28. Sperling JD, Dahlke JD, Huber WJ, Sibai BM. The Role of Headache in the Classification and Management of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015; 126(2):297-302. doi: 10.1097/aog.0000000000000966.
29. Martin JN, Jr., Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180(6 Pt 1):1373-1384. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70022-0.
30. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162(2):311-316. doi: 10.1016/0002-9378(90)90376-i.
31. Tomsen TR. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) presenting as generalized malaise. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172(6):1876-8; discussion 8-80. doi: 10.1016/0002-9378(95)91426-9.
32. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009; 9:8. doi: 10.1186/1471-2393-9-8.
33. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy [Internet]. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 [consultado el 15 de julio de 2021]; 183(1):S1-s22. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(00\)40820-3/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(00)40820-3/fulltext)
34. Pettit F, Brown MA. The management of pre-eclampsia: what we think we know. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 160(1):6-12. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.09.049.

35. Gonçalves VSS, Andrade KRC, Carvalho KMB, Silva MT, Pereira MG, Galvao TF. Accuracy of self-reported hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2018; 36(5):970-978. doi: 10.1097/hjh.0000000000001648.
36. Brown CE, Cunningham FG, Pritchard JA. Convulsions in hypertensive, proteinuric primiparas more than 24 hours after delivery. Eclampsia or some other cause? [Internet] *J Reprod Med*. 1987 [consultado el 15 de julio de 2021]; 32(7):499-503. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3625613/>
37. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(2):402-410. doi: 10.1097/01.Aog.0000152351.13671.99.
38. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2011; 118(5):995-999. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182324570.
39. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005;308(5728):1592-1594. doi: 10.1126/science.1111726.
40. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003; 22(2):143-148. doi: 10.1081/prg-120021060.
41. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179(5):1359-1375. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70160-7.
42. Crocker IP, Cooper S, Ong SC, Baker PN. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol*. 2003; 162(2):637-463. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63857-6.
43. Leung DN, Smith SC, To KF, Sahota DS, Baker PN. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184(6):1249-1250. doi: 10.1067/mob.2001.112906.
44. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Redman CW. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol*. 2003; 59(2):153-160. doi: 10.1016/s0165-0378(03)00044-5.
45. Chua S, Wilkins T, Sargent I, Redman C. Trophoblast deportation in pre-eclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991; 98(10):973-979. doi: 10.1111/j.1471-0528.1991.tb15334.x.
46. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, *et al*. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006; 355(10):992-1005. doi: 10.1056/NEJMoa055352.
47. Lu HQ, Hu R. The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia. *Scand J Immunol*. 2019; 90(5):e12756. doi: 10.1111/sji.12756.
48. Pyroptosis: a novel mechanism for release of alarmins in the pathogenesis of preeclampsia (PE). *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(S1):45-45. doi: 10.1111/aji.12982.
49. The role of autophagy for pathophysiology of preeclampsia: Correlation between trophoblast-specific Atg7 knockout-mediated poor placentation and human preeclamptic placentas. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(S1):32-33. doi: 10.1111/aji.30_12981.
50. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gotsch F, Kim YM, Kim GJ, Goncalves LF, *et al*. The maternal plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated in SGA and the magnitude of the increase relates to Doppler abnormalities in the maternal and fetal circulation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008; 21(1):25-40. doi: 10.1080/14767050701832833.
51. Crispi F, Domínguez C, Llurba E, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195(1):201-207. doi: 10.1016/j.ajog.2006.01.014.
52. 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 preeclampsia. *Endocrinology*. 2004; 145(11):4838-4845. doi: 10.1210/en.2004-0533.

53. Nevo O, Soleymanlou N, Wu Y, Xu J, Kingdom J, Many A, *et al.* Increased expression of sFlt-1 in *in vivo* and *in vitro* models of human placental hypoxia is mediated by HIF-1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006; 291(4):R1085-1093. doi: 10.1152/ajpregu.00794.2005.
54. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early- and late-onset pre-eclampsia: a role for the fetus? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40(4):373-382. doi: 10.1002/uog.12280.
55. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens.* 2001; 14(6 Pt 2):178s-185s. doi: 10.1016/s0895-7061(01)02086-6.
56. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63(6):534-543. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00831.x.
57. Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;141(1):5-13. doi: 10.1002/ijgo.12424.
58. Redman CW, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response-a review. *Placenta.* 2003; 24 Suppl A:S21-27. doi: 10.1053/plac.2002.0930.
59. Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(3):375-384. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03259.x.
60. Smárason AK, Sargent IL, Starkey PM, Redman CW. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and pre-eclamptic women on the growth of endothelial cells *in vitro*. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100(10):943-949. doi: 10.1111/j.1471-0528.1993.tb15114.x.
61. Meziani F, Tesse A, David E, Martinez MC, Wangesteen R, Schneider F, *et al.* Shed membrane particles from preeclamptic women generate vascular wall inflammation and blunt vascular contractility. *Am J Pathol.* 2006; 169(4):1473-1483. doi: 10.2353/ajpath.2006.051304.
62. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens.* 1991; 4(8):700-708. doi: 10.1093/ajh/4.8.700.
63. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161(5):1200-1204. doi: 10.1016/0002-9378(89)90665-0.
64. Davison JM, Hytten FE. Glomerular filtration during and after pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1974; 81(8):588-595. doi: 10.1111/j.1471-0528.1974.tb00522.x.
65. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest.* 1973; 52(11):2682-2689. doi: 10.1172/jci107462.
66. Lis CB, Suto T, Conrad K. Importance of Nitric Oxide in Control of Systemic and Renal Hemodynamics During Normal Pregnancy: Studies in the Rat and Implications for Preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy.* 1996; 15(2):147-169. doi: 10.3109/10641959609015699.
67. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 148(7):951-963. doi: 10.1016/0002-9378(84)90538-6.
68. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(3):731-734. doi: 10.1016/0002-9378(90)90996-k.
69. Gant NF, Cunningham FG. Management of preeclampsia. *Semin Perinatol.* 1994;18(2):94-102.
70. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia [Internet]. *Obstet Gynecol.* 1992 [consultado el 15 de julio de 2021]; 79(1):14-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1727573/>
71. Spargo B, Mc CC, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy [Internet]. *Arch Pathol.* 1959 [consultado el 15 de julio de 2021];68:593-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13833162/>
72. Hennessy A, Makris A. Preeclamptic nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2011; 16(2):134-43. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01411.x.
73. Sagen N, Haram K, Nilsen ST. Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984; 63(1):71-75. doi: 10.3109/00016348409156277.

74. Svenningsen P, Friis UG, Versland JB, Buhl KB, Møller Frederiksen B, Andersen H, *et al.* Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013; 207(3):536-545. doi: 10.1111/apha.12047.
75. Espinoza J, Romero R, Mee Kim Y, Kusanovic JP, Hassan S, Erez O, *et al.* Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. *J Perinat Med*. 2006;34(6):447-458. doi: 10.1515/jpm.2006.089.
76. Pijnenborg R, Vercruyssen L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta*. 2006; 27(9-10):939-958. doi: 10.1016/j.placenta.2005.12.006.
77. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009; 53(5):812-818. doi: 10.1161/hypertensionaha.108.127977.
78. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, *et al.* A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22(11):1021-1038. doi: 10.3109/14767050902994754.
79. Bolin M, Wiberg-Itzel E, Wikström AK, Goop M, Larsson A, Olovsson M, *et al.* Angiopoietin-1/angiopoietin-2 ratio for prediction of preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2009; 22(8):891-895. doi: 10.1038/ajh.2009.97.
80. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Gonçalves LF, *et al.* Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(4):326.e1-13. doi: 10.1016/j.ajog.2006.11.002.
81. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996; 7(3):182-188. doi: 10.1046/j.1469-0705.1996.07030182.x.
82. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol*. 2000; 96(4):559-564. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00946-7.
83. Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002; 12(2):78-88. doi: 10.1080/jmf.12.2.78.88.
84. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18(5):441-449. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00572.x.
85. Birdir C, Droste L, Fox L, Frank M, Fryze J, Enekwe A, *et al.* Predictive value of sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio and PAPP-A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 12:124-128. doi: 10.1016/j.preghy.2018.04.010.
86. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Gómez-Montes E, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: usefulness in diagnosis of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41(5):530-537. doi: 10.1002/uog.12400.
87. De Kat AC, Hirst J, Woodward M, Kennedy S, Peters SA. Prediction models for preeclampsia: A systematic review. *Pregnancy Hypertens*. 2019; 16:48-66. doi: 10.1016/j.preghy.2019.03.005.
88. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, *et al.* Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52(2):186-195. doi: 10.1002/uog.19112.
89. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, *et al.* Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49(6):756-760. doi: 10.1002/uog.17455.
90. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, *et al.* First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome:

- a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43(5):500-507. doi: 10.1002/uog.13275.
91. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GC. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension.* 2017; 69(4):731-738. doi: 10.1161/hypertensionaha.116.08620.
 92. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension.* 2018; 71(2):306-316. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.10182.
 93. Goddard J, Wee MYK, Vinayakarao L. Update on hypertensive disorders in pregnancy. *BJA Educ.* 2020; 20(12):411-416. doi: 10.1016/j.bjae.2020.07.007.
 94. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 2008(1):Cd004227. doi: 10.1002/14651858.CD004227.pub3.
 95. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(9):3517-3522. doi: 10.1210/jc.2007-0718.
 96. Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ, Quinlivan J, Gibson RA, Makrides M. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(6):1378-1384. doi: 10.3945/ajcn.111.033217.
 97. Meher S, Duley L. Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 2006(3):Cd006065. doi: 10.1002/14651858.Cd006065.
 98. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, *et al.* Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ.* 2018; 362:k3478. doi: 10.1136/bmj.k3478.
 99. Duley L, Henderson-Smart D. Reduced salt intake compared to normal dietary salt, or high intake, in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):Cd001687. doi: 10.1002/14651858.Cd001687.
 100. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):Cd003514. doi: 10.1002/14651858.CD003514.pub2.
 101. Alqudah A, McKinley MC, McNally R, Graham U, Watson CJ, Lyons TJ, *et al.* Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2018; 35(2):160-172. doi: 10.1111/dme.13523.
 102. Samangaya RA, Mires G, Shennan A, Skillern L, Howe D, McLeod A, *et al.* A randomised, double-blinded, placebo-controlled study of the phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil for the treatment of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2009; 28(4):369-382. doi: 10.3109/10641950802601278.
 103. Trapani A, Jr., Gonçalves LF, Trapani TF, Vieira S, Pires M, Pires MMS. Perinatal and Hemodynamic Evaluation of Sildenafil Citrate for Preeclampsia Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016; 128(2):253-259. doi: 10.1097/aog.0000000000001518.
 104. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, *et al.* The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med.* 1989; 321(6):351-356. doi: 10.1056/nejm198908103210603.
 105. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216(2):121-128.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.016.
 106. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226(2s):S1108-s1119. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
 107. Vinogradov R, Boag C, Murphy P, McGeeney D, Kunadian V, Robson SC. Aspirin non-response in pregnant women at increased risk of pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 254:292-297. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.09.036.
 108. Kumar N, Das V, Agarwal A, Pandey A, Agrawal S, Singh A. Pilot Interventional Study Comparing Fetomaternal Outcomes of 150 mg Versus 75 mg Aspirin Starting Between 11 and 14 Weeks of Pregnancy in Patients with High Risk of Preeclampsia:

- A Randomized Control Trial. *J Obstet Gynaecol India*. 2020; 70(1):23-29. doi: 10.1007/s13224-019-01277-5.
109. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Gaucherand P, Doret-Dion M, Tsatsaris V. [Aspirin and preeclampsia]. *Presse Med*. 2019; 48(1 Pt 1):34-45. doi: 10.1016/j.lpm.2018.11.022.
110. Loussert L, Vidal F, Parant O, Hamdi SM, Vayssiere C, Guerby P. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2020; 40(5):519-527. doi: 10.1002/pd.5645.
111. Lei H, Gao Q, Liu SR, Xu J. The Benefit and Safety of Aspirin for Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Front Pharmacol*. 2016; 7:440. doi: 10.3389/fphar.2016.00440.
112. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, *et al*. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018; 72(1):24-43. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.10803.
113. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah Á N, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10(10):Cd001059. doi: 10.1002/14651858.CD001059.pub5.
114. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, *et al*. 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(9694):979-988. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60736-4.
115. Sibai BM. Management of late preterm and early-term pregnancies complicated by mild gestational hypertension/pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2011; 35(5):292-296. doi: 10.1053/j.semperi.2011.05.010.
116. Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009; 33(3):166-172. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.003.
117. Balogun OA, Sibai BM. Counseling, Management, and Outcome in Women With Severe Preeclampsia at 23 to 28 Weeks' Gestation. *Clin Obstet Gynecol*. 2017; 60(1):183-189. doi: 10.1097/grf.0000000000000250.
118. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol*. 2011; 118(2 Pt 1):323-333. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182255999.
119. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial [Internet]. *Obstet Gynecol*. 1990 [consultado el 15 de julio de 2021]; 76(6):1070-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2234715/>
120. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171(3):818-822. doi: 10.1016/0002-9378(94)90104-x.
121. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Jones L. Interventionist versus expectant care for severe preeclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (7):CD003106. doi: 10.1002/14651858.CD003106.pub2.
122. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Côté AM, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 2009; 28(3):312-347. doi: 10.1080/10641950802601252.
123. Vigil-De Gracia P, Reyes Tejada O, Calle Miñaca A, Tellez G, Chon VY, Herrarte E, *et al*. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: the MEXPRE Latin Study, a randomized, multicenter clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 209(5):425.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.016.
124. Abdel-Hady el S, Fawzy M, El-Negeri M, Nezar M, Ragab A, Helal AS. Is expectant management of early-onset severe preeclampsia worthwhile in low-resource settings? *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 282(1):23-27. doi: 10.1007/s00404-009-1209-7.
125. Levels of Maternal Care: Obstetric Care Consensus No. 9. *Obstet Gynecol*. 2019; 134(2):e41-e55. doi: 10.1097/aog.0000000000003383.
126. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol*. 2004; 103(5 Pt 1):981-991. doi: 10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a.
127. Rothan HA, Byraredy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19)

- outbreak. *J Autoimmun.* 2020; 109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
128. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 367(6485):1444-1448. doi: 10.1126/science.abb2762.
129. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020; 154(1):23-32. doi: 10.1093/ajcp/aqaa089.
130. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, *et al.* Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020; 26(6):367-73. doi: 10.1093/molehr/gaaa030.
131. Ahmed I, Eltaweel N, Antoun L, Rehal A. Severe preeclampsia complicated by acute fatty liver disease of pregnancy, HELLP syndrome and acute kidney injury following SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(8). doi: 10.1136/bcr-2020-237521.
132. Hansen JN, Hine J, Strout TD. COVID-19 and preeclampsia with severe features at 34-weeks gestation. *Am J Emerg Med.* 2021; 39:252.e3-.e5. doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.052.
133. Coronado-Arroyo JC, Concepción-Zavaleta MJ, Zavaleta-Gutiérrez FE, Concepción-Urteaga LA. Is COVID-19 a risk factor for severe preeclampsia? Hospital experience in a developing country. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021; 256:502-503. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.09.020.
134. Rosenbloom JI, Raghuraman N, Carter EB, Kelly JC. Coronavirus disease 2019 infection and hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 224(6):623-624. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.001.
135. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, *et al.* Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021; 175(8):817-826. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
136. Fogacci S, Fogacci F, Favari E, Toth PP, Borghi C, Cicero AFG. Management of pregnancy-related hypertensive disorders in patients infected with SARS CoV-2: pharmacological and clinical issues. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021; 7(4):346-351. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa105

Recibido: 9 de agosto de 2021
Aprobado: 25 de marzo de 2022