

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Prevención y predicción de la Preeclampsia

María Fernanda Calderón León¹, María Eugenia Ugarte Vega², Flor Fernanda Lituma Vasquez³, Hector Leonardo Ruiz Sorroza³, Priscilla María Lugmania Sánchez⁴

- ¹ Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Universidad de Guayaquil.
- ² Master universitario en prevención de riesgos laborales. Universidad Internacional de la Rioja
- ³ Médico general.
- ⁴ Magister en seguridad y salud ocupacional. Universidad de Especialidades Espíritu Santo

Correspondencia: Dra. María Fernanda Calderón León

Correo electrónico:

dracalderonleon@hotmail.es

Dirección: Villas del Rey etapa Reina Beatriz Mz. 16 Villa 36

Código postal: EC030102

Teléfono: (593) 995632074

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4121-6006>

Fecha de recepción: 15-02-2023

Fecha de aprobación: 27-05-2023

Fecha de publicación: 30-06-2023

Membrete Bibliográfico

Calderón MF, Ugarte ME, Lituma FF, Ruiz H, Lugmania P: Prevención y predicción de la Preeclampsia. Revista Ateneo. Vol. 25 (1) pág. 163 - 174.

Artículo acceso abierto.

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia, es un síndrome inherente del embarazo, que afecta del 3-5% de las mujeres gestantes, generando aproximadamente 60.000 muertes maternas y más de 500.000 nacimientos prematuros al año, en todo el mundo. Es importante reconocer la utilidad de los marcadores bioquímicos en la predicción de preeclampsia en el primer y segundo trimestre del embarazo. Los factores relacionados con la angiogénesis, tirosina cinasa 1 (sFlt-1) y factor de crecimiento placentario, (PIGF), desempeñan un papel importante en la disfunción placentaria. Las pruebas de diagnóstico para estos biomarcadores pueden mejorar el diagnóstico temprano y facilitar la predicción de la

preeclampsia, con o sin características clínicas.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es conocer sobre la prevención y predicción de la preeclampsia.

Materiales y métodos: Selección y revisión de artículos médicos científicos actualizados, consultando bases de datos PUBMED, ELSEVIER, MedLine, en los idiomas inglés y español. Se incluyeron artículos completos, sobre el tema de revisión bibliográfica, en un total de 25, artículos de revisión, metaanálisis, estudios observacionales, descriptivos, retrospectivos, opiniones de autores y guías del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG).

Discusión: Según estrategias de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, el mejor tamizaje en el primer trimestre incluye: presencia de factores de riesgo inherentes a la madre, valoración de la presión arterial media (MAP), factor de crecimiento placentario sérico (PLGF) e índice pulsátil de la arteria uterina (UTPI). Cuando no sea posible medir PLGF y/o UTPI, la prueba de detección inicial debe ser una combinación de factores de riesgo maternos y MAP. Las mujeres con alto riesgo de preeclampsia deben recibir profilaxis con aspirina 150 mg en las noches a partir de las 11–14+6 semanas hasta las 36 semanas de gestación. La suplementación con calcio (1,5–2 g de calcio elemental/d) pueden reducir la carga de la enfermedad tanto temprana como tardía.

Conclusiones: La preeclampsia y el síndrome HELLP aumentan crucialmente la morbimortalidad materna y neonatal, por cuanto, es de vital importancia la detección y correcto tamizaje del riesgo de desarrollar preeclampsia durante el primer trimestre en una mujer gestante, evaluando los factores de riesgo, la presión arterial media y los biomarcadores necesarios, para de acuerdo a los resultados obtenidos usar como profilaxis aspirina desde las 11 - 36 semanas de gestación, además de la suplementación con calcio. Tomando en consideración que la acción y efecto de la aspirina puede diferir según el origen étnico y la raza.

Palabras clave: Gestosis, Proteinuria-Edema-Hipertensión, preeclampsia, aspirina, biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is an inherent pregnancy syndrome, affecting 3-5% of pregnant women, generating approximately 60,000 maternal deaths and more than 500,000 premature births annually, worldwide. It is important to recognize the usefulness of biochemical markers in predicting preeclampsia in the first and second trimester of pregnancy. Factors related to angiogenesis, tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and placental growth factor (PLGF), play an important role in placental dysfunction. Diagnostic tests for these biomarkers can improve early diagnosis and facilitate the prediction of preeclampsia, with or without clinical features.

Objective: The aim of this work is to learn about the prevention and prediction of preeclampsia.

Materials and methods: Selection and review of updated scientific medical articles, consulting databases PUBMED, ELSEVIER, Medline, in English and Spanish. We included complete articles, on the subject of bibliographic review, in a total of 25, review articles, meta-analysis, observational studies, descriptive studies, retrospectives, opinions of authors and guides of the American College of Gynecology and Obstetrics (ACOG).

Discussion: According to strategies of the International Federation of Gynecology and Obstetrics, the best screening in the first trimester includes: maternal risk factors, mean blood pressure measurements (MAP), serum placental growth factor (PLGF) and uterine artery pulsatility index (UTPI). When PLGF and/or UTPI cannot be measured, the initial screening test should be a combination of maternal risk factors with MAP. Women at high risk for preeclampsia should receive aspirin prophylaxis 150 mg at night from 11-14+6 weeks to 36 weeks gestation. Calcium (1.5-2 g elemental calcium/d) can reduce the burden of disease both early and late.

Conclusions: Preeclampsia and HELLP syndrome crucially increase maternal and neonatal morbidity and mortality, since the detection and correct screening of the risk of developing preeclampsia during the first trimester in a pregnant woman is of vital importance, evaluating the risk factors, the mean blood pressure and the necessary biomarkers, according to the results obtained using aspirin prophylaxis from 11 - 36 weeks gestation, in addition to calcium supplementation. Considering that the action and effect of aspirin may differ according to ethnicity and race.

Keywords: Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension, preeclampsia, aspirin, biomarkers.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia, es un síndrome inherente del embarazo, que afecta del 3-5% de las mujeres gestantes, generando aproximadamente 60.000 muertes maternas y más de 500.000 nacimientos prematuros al año, en todo el mundo. Se caracteriza básicamente por edema, hipertensión arterial y proteinuria, en algunos casos existe disfunción de muchos órganos, como riñón e hígado y en el feto se puede observar restricción del crecimiento intrauterino, pudiendo ocasionar muerte materno infantil. Esto se produce con mayor frecuencia en los países con bajos ingresos, como Ecuador representando una de las principales causas de mortalidad (1)(2).

Específicamente el concepto de preeclampsia se define como un trastorno del embarazo asociado con hipertensión arterial de nueva aparición, que ocurre después de las 20 semanas de gestación, que puede acompañarse o no de proteinuria(3).

Los Factores de riesgo más importantes a tomar en consideración en la historia clínica prenatal son: nuliparidad, gestaciones multifetales, preeclampsia en un embarazo anterior hipertensión arterial crónica, diabetes pregestacional y gestacional, trombofilia, lupus eritematoso sistémico, índice de masa corporal superior a 30, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, edad materna mayor o igual a 35 años, enfermedad renal, tecnología reproductiva asistida y apnea obstructiva del sueño (3).

Fisiopatológicamente La preeclampsia se caracteriza por niveles bajos de endotelina 1 (ET 1) que provoca una proliferación anormal del trofoblasto, con insuficiencia placentaria, estrés oxidativo, disfunción endotelial, disminución del óxido nítrico, disminución de la prostaciclina, disminución del tromboxano A2, estimulación de la angiotensina II, aumento de serotonina y vasoconstricción y por consiguiente, disminución del aporte de oxígeno al feto lo que provoca restricción del crecimiento intrauterino.(4).

Las anomalías en el lecho placentario y el fracaso de la transformación fisiológica de las arterias espirales en el primer o primer segundo trimestre, limitan el flujo sanguíneo a la unidad uteroplacentaria, esto trae como consecuencia la producción de isquemia que se manifiesta clínicamente como restricción del crecimiento fetal,

oligohidramnios, desprendimiento de placenta y estado fetal inestable antes del parto (5).

Clínicamente la preeclampsia se considera de inicio temprano, cuando ocurre antes de las 34 semanas de gestación, ocupando el 5-20% de los casos, y existiendo un mayor riesgo de compromiso multiorgánico, complicaciones fetales, neonatales y maternas. La preeclampsia de inicio tardío, es aquella que se manifiesta en la semana 34 de gestación o después y representa el 75-80% de los casos, tiene relativamente, un menor compromiso multiorgánico (6).

La preeclampsia de inicio temprano se asocia con la aterosclerosis, mientras que la preeclampsia de inicio tardío, se presume es, el resultado de una crisis metabólica, entre las demandas fetales y el suministro materno. Siendo la preeclampsia, una disfunción vascular desenmascarada por el embarazo (7).

Es importante reconocer la utilidad de los marcadores bioquímicos en la predicción de preeclampsia en el primer y segundo trimestre del embarazo (8). Los factores relacionados con la angiogénesis, tirosina cinasa 1 (sFlt-1) y factor de crecimiento placentario, (PIGF), desempeñan un papel importante en la disfunción placentaria. Las pruebas de diagnóstico para estos biomarcadores pueden mejorar el diagnóstico temprano y facilitar la predicción de la preeclampsia, con o sin características clínicas, en el segundo o tercer trimestre (9).

La relación sFlt-1/PIGF combinado o no con el ultrasonido puede descartar la restricción del crecimiento fetal temprano, y mejora significativamente la sensibilidad y especificidad para predecir resultados adversos y evita el parto prematuro iatrogénico, por lo tanto su implementación en la práctica clínica ayudará a reducir la morbilidad (9).

Múltiples estudios respaldan también el papel de la disminución de los niveles de interleucina-10 (IL-10), en la fisiopatología de la preeclampsia, debido a la intervención de mecanismos inmunológicos que conducen a un estado inflamatorio sistémico donde convergen diversos factores tanto genéticos, inmunológicos, ambientales. Los niveles bajos de factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas (IL2, IL 10) y niveles elevados de il6, il8, influyen en el desarrollo de esta enfermedad, provocando disfunción, alteración de la angiogénesis y liberación de sFlt-1 y el PIGF (10-12)

Varios estudios han encontrado que en los embarazos afectados por preeclampsia y síndrome de HELLP, los niveles de antígeno del factor de Von Willebrand, están significativamente elevados, mientras que su actividad de proteasa de escisión es normal o está disminuida (13).

En cuanto a prevención, las pautas del uso de la aspirina difieren de un país a otro con respecto al uso profiláctico para la preeclampsia y esto es debido a que existe una afección desproporcionada de la preeclampsia de acuerdo a las diferentes razas y etnias (14)

La aspirina es un fármaco, que produce efectos antiplaquetarios y antiinflamatorios al evitar la conversión de ácido araquidónico a tromboxano y prostaglandinas e impide la sobreexpresión de sFlt-1 inducida por hipoxia al inhibir la COX-1, contrarrestando la preeclampsia, por lo tanto como profilaxis se inicia su uso a dosis bajas (80-150 mg), entre las 12 y las 28 semanas de gestación (óptimamente antes de las 16 semanas de gestación) y continúa hasta el parto (2)(3).

En un metanálisis de 13 ensayos (15.730 mujeres) se notificó una reducción significativa de la preeclampsia con suplementos de calcio, con el mayor efecto entre las mujeres con ingesta baja de calcio (15).

El sulfato de magnesio se debe utilizar para la prevención y el tratamiento de convulsiones en mujeres con hipertensión gestacional y preeclampsia con características graves o eclampsia (3).

Enoxaparina para la prevención de la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino en mujeres con antecedentes, no reduce el riesgo de preeclampsia y restricción del crecimiento fetal (16).

Hasta el momento el uso de metformina para la prevención de la preeclampsia sigue siendo experimental, al igual que el uso de sildenafil y estatinas, por lo tanto estos medicamentos no se recomiendan en el contexto de esta patología (11).

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es conocer sobre la prevención y predicción de la preeclampsia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección y revisión de artículos médicos científicos actualizados, consultando bases de datos PUBMED, ELSEVIER, MedLine, en los idiomas inglés y español. Se incluyeron artículos completos, sobre el tema de revisión bibliográfica, en un total de 25, artículos de revisión, metaanálisis, estudios observacionales, descriptivos, retrospectivos, opiniones de autores y guías del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG).

DISCUSIÓN

Actualmente la preeclampsia es dividida en dos etapas, la primera es causada por una invasión superficial del trofoblasto, lo que resulta en una remodelación inadecuada de las arterias espirales y la segunda etapa que implica la respuesta del organismo materno a la disfunción endotelial y el desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos. La importancia de todo esto radica en la identificación a tiempo de las pacientes gestantes que tienen alteración en los factores angiogénicos, las cuales, ameritan tratamiento profiláctico para la preeclampsia, ya que no todas las gestantes deben tomar aspirina (17).

Según estrategias de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, el mejor tamizaje en el primer trimestre incluye: presencia de factores de riesgo inherentes a la madre, valoración de la presión arterial media (MAP), factor de crecimiento placentario sérico (PLGF) e índice pulsátil de la arteria uterina (UTPI). Cuando no sea posible medir PLGF y/o UTPI, la prueba de detección inicial debe ser una combinación de factores de riesgo que presenta la mujer gestante con medición de MAP(18).

La proteína A plasmática asociada con el embarazo en el suero materno (PAPP-A) para el cribado sistemático del primer trimestre para detectar aneuploidías fetales también se debe incluir para la evaluación del riesgo de preeclampsia durante el primer trimestre (19).

Las mujeres con alto riesgo de preeclampsia deben recibir profilaxis con aspirina 150 mg en la noche, a partir de las 11–14+6 semanas hasta las 36 semanas de gestación. La suplementación con calcio (1,5–2 g de calcio elemental/d) pueden reducir la carga de la enfermedad tanto temprana como tardía (18).

Según resultados obtenidos de metaanálisis, hubo una reducción más significativa en preeclampsia severa y restricción del crecimiento intrauterino, cuando se inició la administración de dosis bajas de aspirina antes de las 16 semanas de gestación, no obstante en otros ensayos aleatorizados de alta calidad, se evidenciaron, efectos beneficiosos de la aspirina independientemente de si el tratamiento se inició antes o después de las 16 semanas de gestación (20)(21).

Un ensayo reciente multicéntrico, doble ciego y placebo controlado, se asignó al azar a mujeres embarazadas con mayor riesgo de preeclampsia, para recibir aspirina, a una dosis más alta (150 mg/día), o placebo de 11 a 14 semanas de gestación hasta 36 semanas de gestación y concluyeron que una dosis baja de aspirina en mujeres con alto riesgo de preeclampsia se relacionó con una incidencia más baja de preeclampsia prematura (22).

Sin embargo existe una variabilidad en los efectos de la aspirina de acuerdo a la etnia y los grupo raciales, por ejemplo en un estudio realizado en china obtuvieron como resultado que una dosis de 100 mg de aspirina por día, iniciada desde las 12 a las 20 semanas de gestación hasta las 34 semanas de gestación, no redujo la incidencia de preeclampsia en mujeres embarazadas con factores de alto riesgo (14).

En un estudio realizado por un equipo de trabajo en EE. UU. recomienda aspirina en dosis bajas para la prevención de la preeclampsia, este estudio basado en la población además encontró diferencias raciales y étnicas en la recurrencia de la preeclampsia después de la implementación de suplementos de aspirina en dosis bajas y encontró que la preeclampsia recurrente se redujo entre las mujeres hispanas (76,4 % frente a 49,6 %; $p < 0,001$), pero no hubo diferencia en la preeclampsia recurrente en mujeres negras no hispanas (13,7 frente a 18,1; $p = 0,252$) (23).

Se han identificado varias variantes genéticas, incluida la apolipoproteína L1, como posibles modificadores del riesgo. Pocos estudios han examinado la raza y la prevención de la preeclampsia (24).

En un estudio de casos y controles comprendido por tres grupos de mujeres sudafricanas embarazadas: madres que experimentaron embarazos normotensos, preeclampsia de inicio temprano y preeclampsia de inicio tardío se sometieron a genotipado APOL1. Se analizaron las diferencias en las frecuencias alélicas y

genotípicas de G1 y G2 para los tres grupos, y los resultados obtenidos sugieren que el alelo de riesgo APOL1 G1 materno puede contribuir al desarrollo de preeclampsia de inicio temprano en mujeres sudafricanas embarazadas, ya sea directamente o por transmisión de un alelo de riesgo APOL1 al feto (25).

CONCLUSIONES

La preeclampsia y el síndrome HELLP aumentan crucialmente la morbimortalidad materna y neonatal, por cuanto, es de vital importancia la detección y correcto tamizaje del riesgo de desarrollar preeclampsia durante el primer trimestre en una mujer gestante, evaluando los factores de riesgo, la presión arterial media y los biomarcadores necesarios, para de acuerdo a los resultados obtenidos usar como profilaxis aspirina 150 mg desde las 11 - 36 semanas de gestación, además de la suplementación con calcio 1.5 -2 gr oral. Tomando en consideración que la acción y efecto de la aspirina puede diferir según el origen étnico y la raza.

Contribución del autor.

Dra. María Fernanda Calderón León, Msc. María Eugenia Ugarte Vega: Recolección de datos, revisión bibliográfica, escritura y análisis del artículo con lectura y aprobación de la versión final.

Md. Flor Fernanda Lituma Vasquez, Msc. Priscilla María Lugmania Sánchez, Md. Hector Leonardo Ruiz Sorroza: Revisión bibliográfica, análisis del artículo con lectura y aprobación de la versión final.

Información del autor (s).

Dra. María Fernanda Calderón León

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad de Guayaquil.
Médico tratante Hospital Matilde Hidalgo de Procel.

Msc. María Eugenia Ugarte Vega.

Master universitario en prevención de riesgos laborales, Universidad Internacional de la Rioja.

Md. Flor Fernanda Lituma Vásquez.

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Msc. Priscilla María Lugmania Sánchez.

Magister en seguridad y salud ocupacional, Universidad de especialidades Espíritu Santo.

Md. Hector Leonardo Ruiz Sorroza.

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Disponibilidad de datos.

Los datos fueron recolectados de revistas y bibliotecas virtuales y está a disposición.

Declaración de intereses.

Los autores no reportan conflicto de intereses.

Autorización de publicación.

Los autores autorizan su publicación a la Revista Ateneo.

Consentimiento informado: No es necesario en este artículo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Filipek A, Jurewicz E. Preeklampsja – choroba kobiet w ciąży [Preeclampsia - a disease of pregnant women]. *Postepy Biochem.* 2018 Dec 29;64(4):232-229. Polish. doi: 10.18388/pb.2018_146. PMID: 30656917.
2. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Oct;25(5):101123. doi: 10.1016/j.siny.2020.101123. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32513597; PMCID: PMC8236336.
3. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics & Gynecology* 135(6):p e237-e260, June 2020. | DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891
4. Benavides LG, Molina DH, Vega JLB, Sutton SET, Paéz FG, Mora FJH, et al. Oportunidades farmacológicas para la prevención de la preeclampsia [Internet]. *Obstetricia. InTech*; 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.70164>
5. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early- and lateonset pre-eclampsia: a role for the fetus? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:373–82. (Level III)
6. Lacunza Paredes Rommel Omar, Pacheco-Romero José. Preeclampsia de inicio temprano y tardío: una antigua enfermedad, nuevas ideas. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2014 Oct [citado 2023 Ene 04]; 60(4): 351-362. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000400011&lng=es.
7. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaithong P, Bosco M, Suksai M, Gallo DM, Gotsch F. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S786-S803. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.001. PMID: 35177220; PMCID: PMC8941666.
8. Espinoza J. Recent biomarkers for the identification of patients at risk for preeclampsia: the role of uteroplacental ischemia. *Expert Opin Med Diagn* 2012;6:121–30. (Level III)
9. Stepan H, Hund M, Andrzejek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension.* 2020 Apr;75(4):918-926. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763.
10. Nath MC, Cubro H, McCormick DJ, Milic NM, Garovic VD. Preeclamptic Women Have Decreased Circulating IL-10 (Interleukin-10) Values at the Time of Preeclampsia Diagnosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.*

2020 Dec;76(6):1817-1827. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15870. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33100048; PMCID: PMC7666074.

11. Trapani A Jr, Goncalves LF, Trapani TF, Vieira S, Pires M, Pires MM. Perinatal and hemodynamic evaluation of sildenafil citrate for preeclampsia treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016; 128:253–9. (Level I)

12. Maharaj NR, Phulukdaree A, Nagiah S, Ramkaran P, Tiloke C, Chuturgoon AA. Pro-Inflammatory Cytokine Levels in HIV Infected and Uninfected Pregnant Women with and without Preeclampsia. *PLoS One*. 2017 Jan 17;12(1):e0170063. doi: 10.1371/journal.pone.0170063.

13. Gardikioti A, Venou TM, Gavriilaki E, Vetsiou E, Mavrikou I, Dinas K, Daniilidis A, Vlachaki E. Molecular Advances in Preeclampsia and HELLP Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 31;23(7):3851. doi: 10.3390/ijms23073851. PMID: 35409211; PMCID: PMC8999044.

14. Lin L, Huai J, Li B, Zhu Y, Juan J, Zhang M, Cui S, Zhao X, Ma Y, Zhao Y, Mi Y, Ding H, Chen D, Zhang W, Qi H, Li X, Li G, Chen J, Zhang H, Yu M, Sun X, Yang H. A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2):251.e1-251.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.004.

15. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art. No.: CD001059. DOI: 10.1002/14651858.CD001059. pub5. (Systematic Review)

16. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Said JM, Kane SC, Walker SP, van Mens TE, Hannan NJ, Tong S, Chamley LW, Stone PR, McLintock C; Enoxaparin for Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction Trial Investigator Group. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Mar;216(3):296.e1-296.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.014.

17. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr*. 2016 Mar-Apr;27(2):71-8. doi: 10.5830/CVJA-2016-009. PMID: 27213853; PMCID: PMC4928171.

18. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide

for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Sep;146(3):390-391. PMID: 31111484; PMCID: PMC6944283.

19. Chen Y, Ning W, Chu X, Chen Y, Gu L, Xie Z, Li L, Wen C, Wang X. Predicting Hypertensive Disease in the First Trimester of Pregnancy: Risk Models and Analysis of Serum D-dimer Levels Combined with Plasma Pregnancy-Associated Protein A, Free β -Subunit of Human Chorionic Gonadotropin, and Fetal Nuchal Translucency. *Biomed Res Int.* 2022 Mar 30;2022:8264958. doi: 10.1155/2022/8264958. PMID: 35402610; PMCID: PMC8986391.

20. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:110–20.e6. (Systematic Review and Meta-Analysis)

21. 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;216:121–8.e2. (Systematic Review and Meta-Analysis).

22. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613–22. (Level I)

23. Johnson JD, Louis JM. Does race or ethnicity play a role in the origin, pathophysiology, and outcomes of preeclampsia? An expert review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S876-S885. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.038. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32717255.

24. Sziller I, Babula O, Hupuczi P, Nagy B, Rigó B, Szabó G, Papp Z, Linhares IM, Witkin SS. Mannose-binding lectin (MBL) codon 54 gene polymorphism protects against development of pre-eclampsia, HELLP syndrome and pre-eclampsia-associated intrauterine growth restriction. *Mol Hum Reprod.* 2007 Apr;13(4):281-5. <http://dx.doi.org/10.1093/molehr/gam003> .

25. Thakoordeen-Reddy S, Winkler C, Moodley J, David V, Binns-Roemer E, Ramsuran V, Naicker T. Maternal variants within the apolipoprotein L1 gene are associated with preeclampsia in a South African cohort of African ancestry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Mar;246:129-133. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.01.034. Epub 2020 Jan 27. PMID: 32018194; PMCID: PMC8408904.