

MANEJO DE LA PREECLAMPSIA: EVIDENCIA ACTUAL

Jennifer Ochoa Murillo
Elsa Quito Encalada

Estudiantes de Medicina de la Universidad de Cuenca

RESUMEN

La preeclampsia es una enfermedad heterogénea multisistémica de etiología desconocida. Es una de las principales causas de la mortalidad materna y perinatal en el mundo. Nuevas investigaciones se están realizando para crear estrategias basadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia.

Objetivo: Identificar nuevas pautas de tratamiento de preeclampsia.

Metodología: Una revisión de la evidencia científica sobre las principales líneas de tratamiento y las nuevas estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas de la preeclampsia, mediante la búsqueda electrónica en varias bases de datos en Inglés y Español, de enero de 2010 a 2015 .

Resultados: El seguimiento durante el embarazo, el tratamiento de la hipertensión severa y la profilaxis con sulfato de magnesio, son la base del tratamiento actual. Se demostró que la profilaxis con dosis bajas de aspirina reduce la incidencia de preeclampsia en un 24% y el parto prematuro en un 14%.

Nuevos conocimientos y avances médicos como; modelos predictivos, pruebas específicas, estudio del epigenoma placentario y terapias farmacológicas, están siendo estudiados en ensayos clínicos y son promisorios de un papel futuro en la prevención y desarrollo de nuevos tratamientos para la preeclampsia.

Palabras claves: Preeclampsia, placentación anómala, disfunción endotelial, aspirina, proteínas antiangiogénicas.

ABSTRACT

Preeclampsia is a multisystem heterogeneous disease of unknown etiology. It is one of the main causes of maternal and perinatal mortality in the world. New investigations are being carried to create evidence-based strategies for diagnosis and treatment of preeclampsia.

Objective: To identify new treatment guidelines of preeclampsia.

Methodology: A review of scientific evidence on the main lines of treatment and new preventive, diagnostic and therapeutic strategies of preeclampsia, by searching electronic in multiple databases in English and Spanish, from January 2010-2015.

Results: The monitoring during pregnancy, treatment of severe hypertension and prophylaxis with magnesium sulfate, are the base of current treatment. It was shown that prophylaxis with low doses of aspirin reduced the incidence of preeclampsia by 24% and preterm birth by 14%.

Knowledge and medical advances such as; predictive models, specific tests, study of placental epigenome and pharmacological therapies are being studied in clinical trials and are promising for a future role in the prevention and development of new treatments for preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, abnormal placentation, endothelial dysfunction, aspirin, antiangiogenic proteins.

INTRODUCCIÓN

La Preeclampsia es un problema de salud pública mundial, destaca como una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal, que demanda un alto costo social y económico. La eclampsia es una de sus complicaciones más temidas. Su incidencia a nivel mundial se estima entre el 10% y 20%, sin embargo existen amplias variaciones determinadas por factores socioeconómicos, y culturales.^{1, 2, 3}

En América Latina, es la tercera causa de muerte materna que provoca 4 defunciones por 100.000 nacimientos. Ecuador y Paraguay, destacan por tener el mayor número de casos de mujeres preeclámpicas.^{3, 4}

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la mayoría de las muertes causadas por la preeclampsia se pueden evitar si los sistemas de salud identifican y asisten correctamente a las mujeres con mayor riesgo.^{2, 5}

Dada su presentación tardía y naturaleza impredecible, a pesar de los avances médicos realizados, la preeclampsia sigue siendo una enfermedad controversial, dificultando el desarrollo de estrategias para su diagnóstico y tratamiento oportuno. Su causa sigue siendo desconocida y es considerada como un síndrome multisistémico idiopático. El tratamiento empírico está orientado a prevenir y tratar sus complicaciones.^{4, 5}

Según la evidencia clínica actual, los tres pilares fundamentales de manejo se basan en: a) el tratamiento de la hipertensión arterial severa, b) el sulfato de magnesio para profilaxis de las convulsiones y c) un adecuado manejo médico.

Esta revisión de la literatura resume la evidencia existente sobre los principales ejes de tratamiento y las nuevas estrategias diagnósticas que se están desarrollando.

Aspectos clínicos de la Preeclampsia

La preeclampsia es un padecimiento multisistémico heterogéneo, definido como la asociación de la hipertensión inducida por el embarazo y proteinuria de 300 mg / 24h o más después de las 20 semanas de gestación (SG).⁵

A pesar de ser una de las patologías más estudiadas, aún existen dudas acerca de su mecanismo fisiopatológico.⁸

Entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de preeclampsia se incluyen a) antecedentes de preeclampsia b) restricción del crecimiento intrauterino o el parto prematuro, c) desprendimiento de placenta o la muerte fetal, d) gestación múltiple e) nuliparidad, f) extremos de la vida < 20 años y > de 35 años, g) genética paterna, h) historia familiar de preeclampsia e i) comorbilidad materna (diabetes pregestacional tipo 1 o 2, hipertensión crónica, enfermedad renal y enfermedades autoinmunes).^{10, 11} En la actualidad se describen dos etapas para explicar el mecanismo fisiopatológico de la preeclampsia.

Placentación Anómala, ocurre durante las primeras 20 SG.^{7, 8}, se produce una invasión defectuosa del trofoblasto extravelositario, que determina un reemplazo inadecuado de las capas endotelial y media de las arterias espiraladas, condicionando una pérdida de elasticidad de la pared y del control vasomotor, persistiendo un territorio de alta resistencia al flujo sanguíneo lo que produce isquemia local y daño placentario.⁹ Figura 1.



Figura 1. Invasión trofoblástica normal (izquierda), en

la preeclampsia (derecha).

Disfunción Endotelial e Inflamación Sistémica, existe un desequilibrio de sustancias vasoactivas que determinan un estado de vasoconstricción, aumento de la resistencia vascular periférica, y elevación de la Presión Arterial (PA). La preeclampsia se caracteriza por una exagerada Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIR), que determina la elevación de distintos marcadores de actividad proinflamatoria.⁸

De esta manera se distingue, una primera etapa asintomática, local, en la cual hay un estado hipóxico de la placenta y una segunda etapa sintomática, caracterizada por una SIR exagerada y disfunción endotelial.^{8, 9, 10}

La preeclampsia leve se define como: Embarazo ≥ 20 SG, Hipertensión definida como una Presión Arterial Sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o una Presión Arterial Diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, tomada al menos dos veces en un lapso entre 4 horas y proteinuria en orina de 24h ≥ 300 mg.^{1, 2, 5}

La preeclampsia grave se define por la presencia de una o más de los siguientes variables. Figura 2.

Los síntomas clínicos que se asocian con severidad y mayor riesgo de complicaciones son la cefalea persistente, alteraciones en la visión, náuseas, vómitos, epigastralgia que no cede con el uso de antiespasmódicos.¹²

Las tres principales causas de muerte materna por preeclampsia son la hemorragia cerebral (46%), el síndrome de HELLP (12%) y la Coagulación Intravascular Diseminada (10%).^{13, 14}

MADRE/FETO	VARIABLE	DEFINICIÓN
COMPLICACIÓN MATERNA	1. Crisis hipertensivas	Presión arterial sistólica ≥ 160 mmhg y/o Presión arterial diastólica ≥ 110 mmhg
	2. Síntomas	Cefalea, alteraciones visuales/auditivas, epigastralgia, náuseas/vómitos, otras.
	3. Complicación	Síndrome HELLP, edema cerebral, desprendimiento de retina, edema pulmonar, insuficiencia renal aguda, hematoma/ruptura hepática, CID
	4. Exámenes alterados, (complicación no establecida)	Alteraciones del perfil de coagulación, elevación de enzimas hepáticas o trombocitopenia, creatinina elevada.
	5. Oliguria	Menos de 400 cc/ orina de 24 horas
	6. Proteinuria elevada	≥ 5 gramos en 24 h ó 3-4 +
COMPLICACIÓN FETAL	7. Restricción del crecimiento fetal	Peso fetal \leq al percentil 10 para la edad gestacional
	8. Óbito	Muerte fetal sin otra causa que lo explique

Figura 2. Criterios de Preeclampsia Severa.

Manejo de la preeclampsia

Evaluación inicial

Se debe confirmar el diagnóstico de preeclampsia mediante la toma de la PA y la cuantificación del grado de proteinuria, además de evaluar la severidad de la misma.¹⁵ Las pruebas de laboratorio que se debe solicitar debe incluir: hemograma completo, pruebas de función renal, pruebas de función hepática y electrolitos séricos. Las pruebas de coagulación no se deben realizar en caso de preeclampsia leve e hipertensión gestacional si el conteo de plaquetas es normal. Es fundamental que toda mujer preecláptica reciba una adecuada vigilancia materna y fetal.

En una revisión Cochrane sobre la monitorización ambulatoria de la PA a las mujeres preeclápticas concluyó que se necesitan más ensayos aleatorios para evaluar las posibles ventajas de éste método.¹⁶

La monitorización fetal se realiza mediante el Doppler umbilical y la Ecografía y se debe realizar al momento del diagnóstico de preeclampsia y una vez cada cuatro semanas con un seguimiento más frecuente si los parámetros evaluados son anormales. (Grado de recomendación A).^{17, 18}

Cambios en la dieta y estilo de vida

Evidencia insuficiente para ser recomendado, la restricción de sal en la dieta, la restricción de ejercicio y la reducción del estrés para mujeres con estados hipertensivos durante el embarazo (Nivel de evidencia III, grado de recomendación L).^{17, 19}

Lugar de cuidado

La asistencia hospitalaria para mujeres con hipertensión grave o preeclampsia severa. (Nivel de evidencia II grado de recomendación B).¹⁷ A las mujeres preeclápticas hospitalizadas, no se recomienda reposo absoluto en cama. (Nivel de evidencia I, grado de recomendación D).¹⁷

Terapia antihipertensiva

El tratamiento farmacológico antihipertensivo de la preeclampsia leve e hipertensión gestacional no está indicado porque puede enmascarar el diagnóstico y la progresión de la enfermedad. En una revisión Cochrane de 49 ensayos que incluyeron 4.723 mujeres se demostró que los antihipertensivos no ofrecen ningún beneficio en las principales complicaciones maternas y perinatales.¹⁹

El tratamiento hipotensor está indicado en caso de hipertensión grave, con el objetivo de mantener la PAS < 160 mmHg y la PAD < 110 mmHg. (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A).¹⁷ La terapia antihipertensiva de primera línea incluye al nifedipino

SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Table 7. The most commonly used agents for treatment of blood pressure \geq 160/110 mmHg

Agent	Dosage	Onset	Peak	Duration	Comments
Labetalol	Start with 20 mg IV, repeat 20 to 80 mg IV q 30 min, or 1 to 2 mg/min, max 300 mg (then switch to oral)	5 min	30 min	4 hr	Best avoided in women with asthma or heart failure. Neonatology should be informed if the woman is in labour, as parenteral labetalol may cause neonatal bradycardia.
Nifedipine	5 to 10 mg capsule to be swallowed, or bitten then swallowed, every 30 min	5 to 10 min	30 min	~6 hr	Staff should be aware of the distinction between short-acting nifedipine capsules used to treat severe hypertension and both the intermediate-acting PA tablet (which can be used for treatment of non-severe or severe hypertension), and the slow-release tablets (XL) that are used for non-severe hypertension.
Hydralazine	Start with 5 mg IV, repeat 5 to 10 mg IV every 30 min, or 0.5 to 10 mg/hr IV, to a maximum of 20 mg IV (or 30 mg IM)	5 min	30 min		May increase the risk of maternal hypotension.

IV: intravenous; IM: intramuscular; PA: prolonged action; XL: slow release

de corta acción, la hidralazina y labetalol. (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A).¹⁷ Figura 3

Figura 3.

Los fármacos más usados en el tratamiento de la presión arterial severa \geq 160/110 mmHg. Durante el tratamiento antihipertensivo se debe realizar monitoreo fetal continuo hasta que la PA materna se mantenga estable (Nivel de evidencia III, grado de recomendación L).¹⁷

Finalización del embarazo

El tratamiento definitivo de la preeclampsia es la finalización del embarazo. El parto será inmediato independientemente de la edad gestacional ya sea por parto vaginal o cesárea, en todas las mujeres con preeclampsia grave (Nivel de evidencia III, grado de recomendación C).^{16, 17}

En una revisión sistemática de cuatro ensayos clínicos sobre la conducta expectante en mujeres con preeclampsia severa y $<$ 34 SG, se asoció una disminución de la morbilidad del recién nacido, sin embargo los ensayos son insuficientes para establecer si realmente es seguro para la madre.²⁰ Para las mujeres con preeclampsia leve y $>$ 24 a 33 SG, se considera la conducta expectante solamente en centros que cuenten con Unidad de Neonatología (Nivel de evidencia I, grado de recomendación B), mientras que para mujeres preeclámpticas con 37 SG, se recomienda el parto inmediatamente (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A).²¹

El parto vaginal es la primera opción para cualquier trastorno hipertensivo del embarazo a menos que haya indicaciones obstétricas para una cesárea (Nivel de evidencia II, grado de recomendación B).¹⁷ Mantener

la terapia antihipertensiva durante el parto.^{15, 16}

Madurez pulmonar

Toda mujer preeclámptica con $<$ 34 SG, debe recibir terapia prenatal con corticoides (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A).^{17, 22}

Administración de fluidos

La administración de líquidos intravenosos debe ser mínima para evitar el edema agudo de pulmón. (Nivel de evidencia II, grado de recomendación B).¹⁷

Diuréticos

Dado sus efectos natriuréticos y vasopresores se sugirió que estos fármacos podrían ser utilizados para prevenir la preeclampsia. En una revisión de cinco ensayos clínicos controlados aleatorizados que incluyeron 1.836 mujeres, se comparó el efecto de diuréticos con el placebo, los resultados demostraron que no hubo diferencias significativas y se concluyó que no hay evidencia suficiente para su uso.²³

Expansión del volumen plasmático

En la preeclampsia el volumen plasmático disminuye de una manera significativa por lo que se consideró como pauta de tratamiento la expansión del mismo, sin embargo los ensayos clínicos realizados no recomiendan esta medida. (Nivel de evidencia I, grado de recomendación E).^{17, 24}

Aspirina (AAS) en bajas dosis

¿Realmente es efectivo el AAS en la prevención de la preeclampsia? Esta entidad se asocia con una producción deficiente de prostaciclina (vasodilatador)

y con una producción excesiva de tromboxano (vasoconstrictor y estimulante de la agregación plaquetaria). Estas observaciones llevaron a formular la hipótesis de que los agentes antiplaquetarios, pueden prevenir o retardar el desarrollo de la preeclampsia.^{25, 26}

A lo largo del tiempo, el uso de la Aspirina ha sido un tema controversial. Al inicio se demostró el beneficio del AAS, pero al ser investigaciones insuficientes, más tarde se publicaron trabajos más amplios como el estudio CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) y el estudio de Caritis et al., en donde no se evidenció disminución de la incidencia de preeclampsia y la morbimortalidad perinatal, desaconsejando el uso de la aspirina en la prevención primaria de la preeclampsia.²⁷

En dos estudios recientes; el PARIS (Perinatal Antiplatelet Review of International Studies), 2010 y el "Low-Dose Aspirin for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force 2014" (USPSTF), se demostró la efectividad de la profilaxis con dosis bajas de AAS (60 a 150mg) después del primer trimestre de embarazo (después de las 12 SG) para mujeres con riesgo elevado de preeclampsia (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A). El riesgo de preeclampsia se redujo en un 24%, la prematuridad en un 14%: y en un 20% la restricción del crecimiento intrauterino. El equipo de estudio no pudo identificar peligros asociados con el uso de aspirina en bajas dosis.^{27, 28, 29}

Las recomendaciones finales de los autores fueron que se necesita más información para evaluar qué mujeres tienen mayor probabilidad de beneficiarse, cuál es el mejor momento para comenzar el tratamiento y en qué dosis.²⁸

Sulfato de Magnesio

El sulfato de magnesio está recomendado para la prevención de eclampsia en pacientes con preeclampsia grave. (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Inicialmente se usan 4 gramos intravenosos en la primera hora, seguidos de 1 gramo por hora y monitoreo estricto. (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A). El monitoreo de rutina de los niveles séricos de magnesio no está recomendado. (Nivel de evidencia I, grado de recomendación E)^{17, 30, 31}

Calcio

Los suplementos de calcio de 1 g/d, vía oral, se recomienda para las mujeres con la ingesta dietética

baja de calcio (<600 mg / d). (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A).^{17, 32, 33.}

Intervenciones no recomendadas

La administración de suplementos con magnesio o zinc no se recomiendan para la prevención de la preeclampsia. (Nivel de evidencia I, grado de recomendación C).^{17, 34.} La suplementación con hierro o folatos no modifica la incidencia o evolución de la pre-eclampsia. (Nivel de evidencia I, grado de recomendación L).¹⁷ La progesterona y los precursores del óxido nítrico no deben ser utilizados con el fin de prevenir la preeclampsia ni sus complicaciones.^{35, 36}

Nuevos conocimientos: Proteínas antiangiogénicas

Existe evidencia de que la liberación de altos niveles de proteínas antiangiogénicas sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) y la endoglina, son responsables de la disfunción endotelial y la fase sintomática de la preeclampsia, a esto se suma la disminución de los factores proangiogénicos: factor de crecimiento placentario (PIGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular.^{37, 38, 39}

El desequilibrio entre los factores antiangiogénicos y proangiogénicos se produce incluso antes de que aparezcan los síntomas clínicos de la pre-eclampsia.⁴⁰ Se están desarrollando pruebas rápidas para la predicción de preeclampsia que detectan los niveles séricos de las proteínas antiangiogénicas.^{41, 42} Por el momento los biomarcadores PIGF y sFlt-1 parecen ser fuertes predictores, pero se requiere de estudios futuros para extender su uso clínico.^{43, 44}

Los últimos avances farmacológicos se enfocan en el antagonismo de los receptores de la endotelina-1, pues en estudios experimentales se demostró que las proteínas antiangiogénicas inducen hipertensión a través de la producción de endotelina-1 (potente vasoconstrictor).⁴⁵

Epigenética y preeclampsia

Actualmente la genética se enfoca en la investigación de las alteraciones en la regulación del epigenoma placentario, por su evidente relación con las alteraciones vasculares y la respuesta inmune exagerada en la preeclampsia. El descubrimiento de los genes involucrados en esta patología puede constituir una entrada de vital importancia hacia el desarrollo de terapias personalizadas y específicas.⁴⁶ Todos los conocimientos y avances médicos que están

siendo estudiados en ensayos clínicos, son promisorios de un papel futuro en la prevención y desarrollo de nuevos tratamientos para la preeclampsia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vigil P, De Gracia P, Campana S, Jarquín D, Peralta, Vallecillo J et al. Módulo de Capacitación en Pre-eclampsia-Eclampsia. FLASOG. Primera Ed. Lima: Punto 4 Comunicación, S.A; Diciembre 2012. pág. 1-34.
2. Organización Mundial de la Salud. Prevención y tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. 2011. Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/rhr_11_30/es/. Fecha de actualización: [citado 2015 Ene. 16].
3. Vargas V, Acosta G, Moreno M. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. Rev. chil. obstet. ginecol., [revista en Internet]. 2012. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262012000600013&script=sci_arttext. Fecha de actualización: [citado 2015 Feb 27]
4. Romero J, Morales E, García M, Peralta M. Guía de práctica clínica Pre-eclampsia-eclampsia. Rev. Med. IMSS. 2012; 50 (5): 569-579.
5. Winer N, Twsaris W, Latest developments: Management and treatment of preeclampsia, J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. París, [revista en Internet]. 2010. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/18054175>. Fecha de actualización [citado 2015 Feb 13]
6. Norwitz E, Repke J. Preeclampsia: Management and prognosis. UpToDate. 2013. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-management-and-prognosis>. Date of actualization: [2015 Feb 17]
7. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122:1122
8. Rodríguez M, Egaña G, Márquez R, Bachmann M, Soto A, Preeclampsia: mediadores moleculares del daño placentario. Rev. chil. Obstetra. ginecol. [Revista en la Internet]. 2012 [citado 2015 Feb 10]; 77(1): 72-78. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262012000100014&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262012000100014>.
9. Martínez M, Lozano G, Hipertrigliceridemia y preeclampsia: papel fisiopatológico y evidencia actual. MedUNAB 8:118-123. Colombia [revista en la internet] 2010; [citado 2015 Feb 17]. Disponible en: <http://revistas.unab.edu.co/index.php?journal=medunab&page=article&op=viewArticle&path%5B%5D=192>
10. Pacheco, J. Preeclampsia/eclampsia: Reto para el ginecoobstetra. Acta méd. Peruana [online]. 2011, vol.23, n.2 [citado 2015-02-28], pp. 100-111. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172006000200010&lng=es&nrm=iso. ISSN 1728-5917.
11. Gomez, L. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. Rev. peru. ginecol. obstet. vol.60 no.4 Lima. Dic. 2014. [Online]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000400008&lang=pt. Fecha de acceso: [2015 Ene. 23]
12. Morgan F, Calderón S, Martínez J, González A, Castro E. Factores de riesgo asociado con preeclampsia: estudio de casos y controles. Ginecol. Obstet. Mex. 2010; 78 (3):153-159. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2010/gom103b.pdf>. Fecha de actualización: [citado 2015 Feb 17]
13. WHO. World Health Statistics 2014. Geneva, World Health Organization; 2014

14. Ban K. The Global Strategy for Women's and Children's Health. New York, NY, USA, United Nations, 2010.
15. O'Loughlin C, Kenny L. The Diagnosis and Management of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Clinical Practice Guideline. Available from: <http://www.hse.ie/eng/about/Who/clinical/natclinprog/obsandgynaeprogramme/guideeclampsia.pdf>. Date of actualization september 2013
16. Bergel E, Carroli G, Althabe F. Ambulatory versus conventional methods for monitoring blood pressure during pregnancy. Available from: http://www.cochrane.org/CD001231/PREG_ambulatory-versus-conventional-methods-for-monitoring-blood-pressure-during-pregnancy. Date of actualization 18 April 2012.
17. Magee L, Pels A, Helewa M, Rey E, Dadelszen P. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy Executive Summary. SOGC Clinical Practice Guideline. MAY JOGC MAI 2014.
18. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. Available from: http://www.cochrane.org/CD005548/PREG_altered-dietary-salt-for-preventing-pre-eclampsia-and-its-complications. Date of actualization 15 February 2012.
19. Abalos E, Duley L, Steyn D. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Available from: http://www.cochrane.org/CD002252/PREG_antihypertensive-drug-therapy-for-mild-to-moderate-hypertension-during-pregnancy. Date of actualization 6 February 2014.
20. Churchill D, Duley L, Thornton J, Jones L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia before term. Available from: http://www.cochrane.org/CD003106/PREG_interventionist-versus-expectant-care-for-severe-pre-eclampsia-before-term. Date of actualization 26 July 2013.
21. Koopmans M, Bijlenga D, Groen H, 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; 374:979
22. Roberts D, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Green-top Guideline No. 7. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010. Available at: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG%207.pdf>. Accessed on February 28, 2014.
23. Churchill D, Beevers GDG, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. Available from: http://www.cochrane.org/CD004451/PREG_diuretics-for-preventing-pre-eclampsia. Date of actualization 7 July 2010
24. Duley L, Williams J, Henderson-Smart D. Plasma volume expansion for treatment of pre-eclampsia. Available from: http://www.cochrane.org/CD001805/PREG_plasma-volume-expansion-for-treatment-of-pre-eclampsia. Date of actualization. 20 January 2010.
25. Turner, J. Diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia: una actualización. *Int J Salud de la Mujer*. 2010; 2: 327-337. Publicado en Internet el 2010 septiembre 30. doi: 10.2147 / IJWH.S8550.
26. Seaman, A, La Aspirina en baja dosis previene la preeclampsia. [Online]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?> Fecha de actualización: [citado 2015 Feb 10].
27. Marín R, Gorostidi M, Baltar J. Prevención de la preeclampsia con Aspirina®. *Hipertensión*. 2010; 25:43-6. Mar. [Online]. Disponible en: <http://www.elsevier>.

- es/es-revista-hipertension-riesgo-vascular-67-articulo-prevencion-preeclampsia-con-aspirina-13116964; Fecha de acceso: [citado 2015 Feb 23].
28. Henderson J, Whitlock E, O'Connor E, Senger C, Thompson J, Rowland M. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 112. AHRQ Publication No. 14-05207-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014.
 29. American College of Obstetricians and Gynecologists, Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force Aspirin in Hypertension during the Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 120:1113
 30. Figueroa I, Moredo S, Sánchez L. Eficacia del sulfato de magnesio en el tratamiento de la preeclampsia. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [revista en la Internet]. 2012 Dic [citado 2015 Feb 28]; 38(4): 458-466. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000400003&lng=es.
 31. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Sulfato de magnesio en mujeres con preeclampsia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de acceso [2015 Ener. 07].
 32. Hofmeyr G, Lawrie TA, Atallah ÁN, Duley L, Torloni M. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems.. Available from: http://www.cochrane.org/CD001059/PREG_calcium-supplementation-during-pregnancy-for-preventing-hypertensive-disorders-and-related-problems. Date of actualization 24 June 2014
 33. Sanchez, S. Actualización en la epidemiología de la preeclampsia: update. *Rev. peru. ginecol. obstet.*, Lima, v. 60, n. 4, oct. 2014. Disponible en <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000400007&lng=es&nrm=iso>. acceso 28 feb. 2015.
 34. Makrides M, Crosby D, Bain E, Crowther C. There is not enough high quality evidence to show that dietary magnesium supplementation during pregnancy is beneficial. Available from: http://www.cochrane.org//CD000937/PREG_there-is-not-enough-high-quality-evidence-to-show-that-dietary-magnesium-supplementation-during-pregnancy-is-beneficial. Date of actualization 2 April 2014
 35. Meher S, Duley L. Progesterona para la prevención de la preeclampsia y sus complicaciones. *Cochrane Library*. 2011 Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD006175/progesterona-para-la-prevencion-de-la-preeclampsia-y-sus-complicaciones>. Fecha de Actualización: [citado 2015 Ener. 17].
 36. Meher S, Duley L. Óxido nítrico para la prevención de la preeclampsia y sus complicaciones *Cochrane Library*. 2011 Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD006490/oxido-nitrico-para-la-prevencion-de-la-preeclampsia-y-sus-complicaciones> Fecha de Actualización: [citado 2015 Ener. 17]
 37. Wang A, Rana S, Karumanchi S. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)*. 2010 Jun; 24:147-58 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509125> fecha de acceso [2015 Ener. 16]
 38. Silasi M, Cohen B, Karumanchi S, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010 Jun; 37(2):239-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20685551>

39. Alasztics B, Gullai N, Molvarec A, Rigó J. The role of angiogenic factors in preeclampsia. *Orv Hetil.* 2014 Nov 23; 155(47):1860-6. doi: 10.1556/OH.2014.30042. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403279>
40. Al-Jameil N, Khan F, Tabassum H. A brief overview of preeclampsia. *J Clin Med Res.* 2014 Feb; 6(1):1-7. doi: 10.4021/jocmr1682w. Epub 2013 Dec 13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24400024>
41. Polsani S, Phipps E, Jim B. Emerging new biomarkers of preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 May; 20(3):271-9. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23928393>.
42. González C, Alegría C. ¿Es posible predecir la preeclampsia? *Rev. Perú. ginecol. obstet.,* Lima, v. 60, n. 4, oct. 2014. Disponible en <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000400012&lng=es&nrm=iso>. Fecha de acceso: [2015 Ener. 12]
43. Poprawski G, Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Brazert J. Modern methods of early screening for preeclampsia and pregnancy-induced hypertension—a review. *Ginekol Pol.* 2012 Sep;83(9):688-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23342898>
44. George E, Granger J. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2011 Sep; 24(9):964-9. doi: 10.1038/ajh.2011.99. Epub 2011 Jun 16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677700>
45. Goel A, Rana S. Angiogenic factors in preeclampsia: potential for diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013 Nov; 22(6):643-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24076553>
46. Quiroga M, Diaz A. Genética y Preeclampsia. *Rev. Perú. ginecol. obstet.* vol.60 no.4 Lima oct./dic. 2014. [Online]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000400010&lang=pt. Fecha de acceso: [2015 Ener. 15]