

Factores de riesgo y predictores de preeclampsia: una mirada al futuro

Risk factors and preeclampsia predictors: A look into the future

6

Cristina Elizabeth Chimbo Oyaque, MD^{1*}, Mónica Estefanía Mariño Tapia, MD², Teresa Alexandra Chimbo Oyaque, MD³, Carla Elizabeth Caicedo Torres, MD³

¹Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Hospital IESS Puyo. Provincia Pastaza. República del Ecuador.

²Ministerio de Salud Pública. Centro de Salud Guano. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

³Ministerio de Salud Pública. Hospital Básico El Corazón. Provincia de Cotopaxi. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristina Elizabeth Chimbo Oyaque, MD. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Hospital IESS Puyo. Provincia Pastaza. República del Ecuador.

Teléfono: 032847236.

Correo electrónico: mdchimbo-cristina@hotmail.com

Resumen

La inadecuada invasión del trofoblasto sobre las arterias espirales en el embarazo temprano, una mayor respuesta inflamatoria y cambios en la respuesta inmune a los antígenos paternos se consideran factores etiológicos en la preeclampsia. La búsqueda de factores relacionados con estos mecanismos angiogénicos, antiangiogénicos, inmunológicos e inflamatorios puede proporcionar métodos para determinar qué paciente desarrollará preeclampsia anterior a la aparición de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La detección de preeclampsia en el primer trimestre ha tenido un éxito limitado. Actualmente, se están investigando las características de la madre, la historia clínica, la bioquímica del suero materno y la ecografía Doppler de la arteria uterina antes de las 14 semanas, como se han mencionado en el presente análisis, estos son los factores de riesgo y predictores más relevantes en las últimas investigaciones. Los resultados son difíciles de comparar debido a las diferencias en la metodología y las diferencias en el punto final estudiado. Todavía no existen buenos métodos para prevenir la preeclampsia una vez que se ha determinado un riesgo alto de padecer la misma.

Palabras clave: preeclampsia, hipertensión arterial, microvasculatura, embarazo.

Abstract

The inadequate invasion of trophoblast on the spiral arteries in early pregnancy, a greater inflammatory response and changes in the immune response to paternal antigens are considered etiological factors in preeclampsia. The search for factors related to these angiogenic, antiangiogenic, immunological and inflammatory mechanisms can provide methods to determine which patient will develop preeclampsia prior to the appearance of the clinical manifestations of the disease. The detection of preeclampsia in the first trimester has had limited success. Currently, the characteristics of the mother, clinical history, maternal serum biochemistry and Doppler ultrasound of the uterine artery are being investigated before 14 weeks. These are the most relevant risk factors and predictors in the latest research, as mentioned in the present analysis. The results are difficult to compare due to differences in methodology and differences in the endpoint studied. There are still no good methods to prevent pre-eclampsia once a high risk has been determined.

Keywords: preeclampsia, hypertension, microvasculature, pregnancy.

La preeclampsia (PE) es una condición específica del embarazo que aumenta la morbimortalidad materno-fetal. Es diagnosticada por el aumento de la presión sanguínea no documentada previamente y proteinuria durante el segundo o tercer trimestre de gestación¹. Las características clave de la categoría de preeclampsia incluyen una presión arterial (PA) por encima de 140/90 mm Hg y el criterio absoluto de proteinuria. La placentación anormal relacionada con la inmunidad y mecanismos de inadaptación de la placenta pueden ser el primer paso en la etiología y desarrollo de la PE. Es obvio que no existe un solo mecanismo responsable de la PE, en cambio, varios de los mecanismos pueden actuar juntos e incluso potenciarse el uno al otro².

La PE es una complicación por lo general grave y poco conocida debido a sus múltiples y potenciales etiologías, la cual puede progresar a eclampsia y muerte materna, siendo considerada una causa importante de mortalidad materna en países en desarrollo³. La mortalidad materna por preeclampsia es de alrededor 15-20% en países en vías de desarrollo, así como por sus morbilidades (agudas y a largo plazo), muertes perinatales, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino⁴.

En la actualidad se han realizado múltiples estudios en la búsqueda de la verdadera etiología de la preeclampsia, sin embargo, aún no se conoce con certeza. A pesar de esto se han relacionado numerosos factores de riesgo y predictivos de la misma entre los cuales se encuentran la inadecuada invasión de trofoblasto sobre las arterias espirales en el embarazo temprano, una mayor respuesta inflamatoria y cambios en la respuesta inmune a los antígenos paternos⁵. De igual manera otros factores han sido relacionados como son las características y antecedentes de la madre, la historia clínica, la bioquímica del suero materno y la ecografía Doppler de la arteria uterina antes de las 14 semanas. La preeclampsia en un embarazo anterior sigue siendo el predictor más fuerte, los estudios Doppler de arteria uterina en el primer trimestre tienen una alta sensibilidad pero una especificidad pobre con una alta tasa de falsos positivos⁶.

Asimismo se han reportado distintos análisis haciendo referencia a niveles de marcadores séricos maternos donde se busca encontrar el mejor predictor, siendo los factores de inflamación unos de los más estudiados⁷. De igual manera, la búsqueda de factores propios de la mujer embarazada, como lo son sus hábitos, han sido asociados a lo largo de los estudios realizados⁸. No obstante, no se cuenta con un consenso en la actualidad y todavía no existen métodos eficientes para prevenir la preeclampsia una vez que se ha determinado un riesgo alto. Por lo antes

expuesto el objetivo de esta revisión bibliográfica es reportar los principales factores de riesgo y predictores en el desarrollo de la PE.

Factores de riesgo y predictores asociados a preeclampsia

Los factores de riesgo y predictores para la PE incluyen un amplia gama de condiciones que reflejan la complejidad del proceso de la enfermedad y los puntos fuertes de la asociación se cuantifican utilizando índices de riesgo o radio de probabilidades. Estos se pueden clasificar en función de factores familiares, factores demográficos, antecedentes médicos o historia obstétrica, factores asociados al embarazo, factores paternos, niveles de laboratorio y estudios de imágenes.

Factores familiares

La PE es un trastorno complejo que se ha observado puede ser heredado en un patrón familiar⁹. La placenta juega un papel central en la patogénesis de la PE, lo que implica que tanto a nivel materno como a nivel de los genes fetales derivados del padre, ocurre una alteración que puede desempeñar un papel en el desarrollo de la enfermedad¹⁰. Se ha reportado que la PE es más frecuente en las hijas de mujeres que presentaron dicho diagnóstico previamente¹¹. Se ha informado que para aquellas mujeres con el antecedente de PE, la tasa de enfermedad es más alta en hermanas, hijas y nietas en comparación con nueras¹². Una revisión reciente sugirió que aquellos con antecedentes familiares de PE poseen un mayor riesgo para esta enfermedad (RR 2,90; IC95%: 1,70-4,93)¹³. Además, un gran estudio danés informó que un antecedente de PE de comienzo temprano o intermedio en la madre o hermana aumentó el riesgo de forma similar de PE en al menos 150% comparado con mujeres sin dicho historial familiar. Para aquellas mujeres con un historial de inicio tardío de PE, este riesgo aumentó en un 73%⁹. Mujeres con historia materna y/o paterna de hipertensión o diabetes mellitus tienen un aumento estadísticamente significativo del riesgo de desarrollar PE¹⁴.

Años

Las edades extremas se han asociado con riesgo de PE/eclampsia⁴. La edad materna mayor a 40 años se ha asociado con un aumento del riesgo de padecer PE (OR 1,49; IC95%: 1,22-1,82)¹⁵. La Organización Mundial para la Salud (OMS) ha realizado una Encuesta multinacional de la salud de madres y recién nacidos e informó que las mujeres mayores de 35 años estaban en alto riesgo de PE, aunque no de eclampsia. Sin embargo, las mujeres menores de 19 años de edad estaban en alto riesgo de eclampsia, pero no de un diagnóstico de preeclampsia, probablemente relacionada con un diagnóstico insuficiente de la preeclampsia en poblaciones de mujeres sin vigilancia prenatal completa¹⁶.

Raza

En las mujeres pertenecientes a la categoría de Afro-Caribe o Sur se ha demostrado que, junto con las mujeres de

origen asiático, presentan un mayor riesgo en comparación con las mujeres caucásicas¹⁵. Las mujeres afroamericanas con PE severa demuestran presiones sanguíneas más altas y requieren más tratamiento antihipertensivo, mientras que las mujeres caucásicas tienen una mayor incidencia de síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y bajo plaquetas)¹⁷.

Índice de masa corporal y estatura

Un gran estudio poblacional informó que ser de baja estatura (menor de 164 cm) predispone a un mayor riesgo de PE severa. Por otra parte, se conoce que las mujeres con sobrepeso u obesidad están en mayor riesgo de PE². Un metaanálisis reciente concluyó que el sobrepeso/obesidad así como la adiposidad materna tiene asociación con un aumento del riesgo de la PE¹⁸. El aumento del IMC es un importante factor de riesgo para la PE leve y severa con un riesgo atribuible del 64%¹⁹.

Condiciones médicas preexistentes

La diabetes pregestacional (tipo 1 y tipo 2) es asociada con dos a cuatro veces mayor riesgo de PE²⁰. Además, la diabetes pregestacional puede ser un contribuyente significativo a preeclampsia tardía en el posparto inmediato²¹. Lecarpentier y colaboradores, informaron que el 23% de las mujeres con hipertensión crónica estaban en riesgo de PE, y que la presión arterial media (MAP) mayor a 95 mmHg fue un buen predictor de dicho riesgo²². Una revisión sistemática reciente de Bramham y colaboradores informó que el riesgo relativo de superposición de PE en mujeres con hipertensión crónica fue casi ocho veces mayor que la preeclampsia en la población general de embarazadas²³. Los resultados adversos neonatales como el parto prematuro (<37 semanas de gestación), bajo peso al nacer y muerte perinatal en este grupo de mujeres era de tres a cuatro veces más probable en las mujeres con PE²³. Las mujeres con hipertensión crónica y diabetes pregestacional son ocho veces más propensas a desarrollar PE en comparación con mujeres sin algunas de estas condiciones²⁴.

La PE puede ocurrir con frecuencia en mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica, nefropatía lúpica, así como nefropatía diabética²⁵. Un metaanálisis de 74 estudios que evalúan hiperlipidemia y riesgo de PE reportó que los niveles elevados de colesterol total, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL)-C y niveles altos de triglicéridos son observados durante todos los trimestres del embarazo, mientras niveles más bajos de HDL-C se ven durante el tercer trimestre²⁶.

Número de gestaciones

Un gran estudio poblacional informó que las mujeres nulíparas tenían un mayor riesgo de PE en comparación con las mujeres que ya han gestado y dado a luz (OR 3,6, IC 95%) 2.6-5.0)²⁴. Un estudio de cohorte reciente informó que la nuliparidad aumentó significativamente el riesgo de PE de inicio tardío cuando se compara con la enfermedad de inicio temprano¹⁴.

Intervalo intergenésico

Se han realizado análisis donde se evalúa el riesgo de las pacientes embarazadas a desarrollar PE dependiendo de su periodo intergenésico, como lo reportó Plasencia, donde la frecuencia de PE en las mujeres con intervalo intergenésico prolongado fue de 24% y en las de intervalo intergenésico no prolongado fue de 9%. La media del intervalo intergenésico en gestantes con preeclampsia fue de 68,8 meses y la media en gestantes sin preeclampsia fue de 54,4 meses²⁷.

Abortos involuntarios anteriores

Un análisis de datos obtenidos del estudio noruego de cohortes de madre e hijo sugirió que puede haber un mayor riesgo de PE para mujeres con abortos involuntarios recurrentes (OR ajustado: 1,51; IC95%: 0,80-2,83), aunque esto no fue estadísticamente significativo. Hallazgos similares fueron informados en un estudio canadiense donde la historia del aborto previo no tuvo ningún efecto sobre el riesgo de PE. Sin embargo, para las mujeres que tenían abortos espontáneos recurrentes y tratamiento de fertilidad, se identificó un riesgo tres veces mayor de desarrollar PE en comparación con los controles²⁴.

Antecedente previo de preeclampsia

Mujeres con antecedentes de preeclampsia en un embarazo anterior tenían un mayor riesgo de preeclampsia en el embarazo actual comparado con mujeres que hayan gestado sin preeclampsia previa (OR; 21,5; IC95%: 9,8-47,2). Esta asociación fue particularmente fuerte para inicio temprano, moderado y enfermedad grave. En mujeres con preeclampsia previa, un mayor riesgo se asocia con una edad gestacional más temprana. El riesgo de preeclampsia recurrente fue 12% para aquellas que anteriormente tuvieron un embarazo a término y aumentó a 40% para aquellos que dieron a luz antes de las 28 semanas de gestación²⁴.

Factores asociados al embarazo

Las gestaciones múltiples son un factor de riesgo para el desarrollo de la PE²⁸. El aumento de la masa placentaria durante una gestación gemelar puede conducir a un aumento de niveles circulantes de fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt1), que es un antiangiogénico circulante marcador del origen de la placenta, y puede jugar un papel importante en fisiopatología de la PE, especialmente en el inicio temprano²⁹.

Uso de tecnología de reproducción asistida

Una revisión sistemática reciente informó que la tecnología de reproducción asistida (especialmente fertilización in vitro) se asoció con un mayor riesgo de hipertensión gestacional y PE en comparación con embarazos sin esta tecnología²⁹. Resultados del estudio de cohorte CONARTAS informó que los trastornos hipertensivos ocurrieron en 5,9% de los embarazados con feto único y el 12,6% de los embarazos gemelares con reproducción asistida en

comparación con 4,7% de los embarazos únicos y 10,4% de embarazos gemelares en embarazos espontáneamente concebidos³⁰.

Infecciones durante el embarazo

Un estudio completo de casos y controles del Reino Unido informó que las prescripciones de antibióticos (incluidas como un sustituto de infección aguda) mostraron un riesgo significativo para PE (OR 1,28; IC95%: 1,14-1,44) así como las infecciones del tracto urinario propiamente dichas (OR 1,22; IC95%: 1,03-1,45), este riesgo se obtuvo después de controlar factores de confusión como la edad materna, enfermedad renal preexistente, diabetes y gestación múltiple³¹. Se ha informado que las mujeres con infección urinaria y aquellas con enfermedad periodontal tienen más probabilidades de desarrollar preeclampsia que mujeres sin estas infecciones, mientras que no ha habido asociación estadística entre otras infecciones maternas como clamidia, malaria, VIH tratado o no tratado y colonización por estreptococos del grupo B con el riesgo de PE³².

Factores paternos

Los estudios epidemiológicos sugieren que el riesgo de la PE se duplica si la mujer tiene un compañero mayor a 45 años de edad. Esto puede ser resultado del mayor daño de los espermatozoides debido a mutaciones genéticas que ocurren con el envejecimiento o factores ambientales tales como la exposición a la radiación y el calor².

Hábitos maternos

Se sabe que fumar cigarrillos tiene efectos adversos en todos los órganos y sistemas. Sin embargo, una revisión sistemática de 48 estudios epidemiológicos informó que fumar durante el embarazo reduce a la mitad el riesgo de PE. Este efecto protector fue visto constantemente, independientemente de la paridad y la gravedad de la enfermedad. La fisiopatología de esta relación no está bien establecida. Sin embargo, se propone que fumar puede tener efectos sobre los factores angiogénicos, función endotelial y el sistema inmune, que pueden contribuir a reducir el riesgo de preeclampsia. En un intento de establecer la causalidad entre el tabaquismo y la preeclampsia, los datos del registro nacional sueco de nacimientos mostraron que fumar en dos embarazos seguidamente reduce a la mitad el riesgo de preeclampsia, en comparación con las mujeres que no fumaron³³. No se han encontrado asociaciones significativas observadas entre el uso de tabaco sin humo y la hipertensión asociada al embarazo en varios estudios³⁴. No obstante estos hallazgos no pueden ser generalizados, puesto que debe evaluarse de manera acusada el impacto sobre el riesgo beneficio que tendría exponer a las pacientes al tabaco con tal de producir una reducción estadística del riesgo de preeclampsia. Por lo tanto dicho estudio no debe ser considerado como patrón de oro, y resulta necesaria la realización y ejecución de mayor cantidad de estudios sobre nuestras poblaciones.

La actividad física se ha implicado en la fisiopatología de la PE, se recomienda ejercicio y actividad física durante el embarazo para mejorar la salud materna. En su revisión sistemática, Kasavara y colaboradores reportaron que la actividad física tenía un efecto protector sobre el desarrollo de la PE (OR 0,77; IC95%: 0,64-0,91), mientras que este efecto no se observó en el estudio de cohortes (OR 0,99, IC95%: 0,93-1,05)³⁵. Sin embargo, un metanálisis reciente realizado por Aune y colaboradores informó que aquellas mujeres que se involucraron en altos niveles de actividad física antes del embarazo y continuaron haciéndolo durante el embarazo temprano, tuvieron menor probabilidad (en un 35% y 21%, respectivamente) de desarrollar PE, en comparación con aquellos que participaron en bajos niveles de actividad física³⁶.

La exposición a la luz solar también en algunas series se ha considerado un factor modificador de la enfermedad, que en ocasiones más que un hábito puede ser comprometido por la ubicación geográfica, ya que aumenta la síntesis de vitamina D a nivel cutáneo evitando su deficiencia. El déficit de vitamina D se ha informado comúnmente en mujeres y ha sido investigado para evaluar su enlace con la preeclampsia. Han habido resultado controversiales y en conflicto con respecto a las concentraciones séricas de 25-hidroxi vitamina D y el riesgo subsiguiente de desarrollar PE, debido principalmente al tamaño de las muestras que por lo general son pequeñas. Un reciente estudio de casos y controles hizo un comunicado que en la maternidad, la deficiencia de vitamina D definida como 25-hidroxi vitamina D <30 nmol/L, se asoció con el doble del riesgo de PE cuando se comparó con las madres con concentraciones >50 nmol/L³⁷.

Examen clínico: presión arterial materna

La presión arterial, que constituye la base del diagnóstico para la PE en todas las directrices internacionales, es medida de forma rutinaria durante el embarazo³⁸. La Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá (SOGC) recomienda la medición de la presión utilizando un esfigmomanómetro de mercurio, un dispositivo de PA automatizado validado o un dispositivo anerode calibrado²⁸. Como la PA alta es una indicación del aumento de la resistencia vascular observada en la PE, han habido estudios que examinan el valor de la PA utilizando presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, o índices de MAP para la predicción de preeclampsia³⁹.

Examen de orina

La proteinuria se mide de forma rutinaria durante el embarazo, especialmente en mujeres con hipertensión de nueva aparición después de las 20 semanas de gestación para establecer diagnóstico de PE²⁸. La enfermedad renal subyacente es un riesgo clínico reconocido para PE y, como tal, el registro de proteinuria temprana en el embarazo se asocia con un mayor riesgo de padecer esta patología. Por otra parte, las células epiteliales glomerulares (podocitos)

están involucradas en el mantenimiento de la función y la estructura de la barrera de filtración en el riñón⁴⁰. Como una consecuencia de la disfunción endotelial e interrupción de la barrera de filtración selectiva en el riñón asociado con preeclampsia, estas proteínas de podocitos que incluyen podocina, nefrina, sinaptopodina y podocalicina, pierden su capacidad funcional y se eliminan en la orina (es decir, podocituria)⁴¹. La podocituria se expresa como relación podocitos/ creatinina y se ha demostrado que está asociado con la manifestación de la disfunción renal en mujeres con PE⁴⁰. Un estudio de casos y controles de Kelder y colaboradores, analizaron niveles de mRNA en orina materna de tres marcadores de podocitos (VEGF, nefrina y podocina), utilizando la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (análisis basado en PCR). Las mediciones de orina fueron recolectadas a principios del tercer trimestre. Ninguno de los tres marcadores de podocitos fueron predictores potentes de PE de forma independiente, pero una combinación de todos los marcadores mostraron un rendimiento moderado en la predicción de la ocurrencia de PE⁴⁰. Craici y colaboradores examinaron la precisión predictiva de podocituria en el segundo trimestre usando solo podocina como marcador en una cohorte prospectiva. En contraste con el estudio de Kelder y colaboradores, este estudio informó 100% de sensibilidad (95% IC 78-100) y 100% de especificidad (95% CI 92-100) en predicción de PE, usando tinción con podocina de muestras de sangre y orina. Además, este estudio informó una fuerte relación positiva para predecir la ocurrencia de cualquier trastorno hipertensivo del embarazo⁴².

Como resultado de la disfunción renal (disminución de la tasa de filtración glomerular) que ocurre en la PE, hay un aumento en el suero de creatinina y disminución de calcio, por lo tanto, una disminución en relación calcio/creatinina ha sido reportada en algunos estudios. Vahdat y colaboradores, analizaron el valor predictivo y la precisión de la relación de calcio/creatinina en la orina de 150 mujeres durante el segundo trimestre tardío. Usando un punto de corte valor de 0.071 en este estudio, la relación calcio/creatinina fue un mal predictor de preeclampsia⁴³.

Marcadores de ultrasonido

La ecografía Doppler es una técnica no invasiva, y, en este contexto, se usa para estudiar el útero placentario, circulación y cambios en la resistencia al flujo sanguíneo. El cambio de flujo se puede medir como índice de pulsatilidad (IP) o índice de resistencia (IR)⁴⁴. A medida que progresa un embarazo sin complicaciones, la resistencia al flujo sanguíneo en las arterias uterinas disminuye con la gestación debido a la invasión de las arterias espirales por los trofoblastos⁴⁴. La revisión realizada por Cnossen y colaboradores evaluó la precisión del Doppler de la arteria uterina para predecir PE en mujeres de bajo y alto riesgo. 74 estudios que informaron a la arteria uterina en el primer y/o segundo trimestre fueron incluidos en la revisión. La revisión concluyó que la velocimetría Doppler de

la arteria uterina era más precisa en el segundo trimestre para la predicción de PE que en el primer trimestre y el IP con muescas tuvo la mejor precisión predictiva para la PE en mujeres de bajo riesgo. La revisión fue limitada por los diferentes índices de Doppler utilizados por el estudio y en conclusión, el IP del Doppler de la arteria uterina puede ser un predictor moderado de PE⁴⁵. Sin embargo, debido a inconsistencias informadas en los estudios, es necesario realizar nuevas investigaciones bajo directrices en común.

Conclusiones

La preeclampsia constituye un problema de salud importante durante el embarazo. Es fundamental la identificación de los riesgos y valores de predicción temprana de preeclampsia como método de prevención primaria; de igual manera, es fundamental conocer cada uno de ellos en el momento de la evaluación integral de la paciente embarazada. De los métodos previamente descritos, cada uno tiene un valor predictivo distinto y representa un grado de riesgo diferente, por lo cual es imperante la realización de una valoración completa, precisa y detallada de cada uno de ellos con el fin de estadificar correctamente a la paciente y realizar un seguimiento más estricto en aquellas que presenten varios factores de manera conjunta. Se necesitan estudios más completos y que posean las características adecuadas para continuar las investigaciones con respecto a la etiología de la preeclampsia velando por un tratamiento oportuno y mejora de la morbimortalidad en estas pacientes.

Referencias

1. Jacquemyn Y, Zemtsova O. Risk factors and prediction of preeclampsia. *Acta Clin Belg.* febrero de 2010;65(1):1-12.
2. Shamsi U, Saleem S, Nishtar N. Epidemiology and risk factors of preeclampsia; an overview of observational studies. *Al Ameen J Med Sci.* 2013;6(4):292-300.
3. Sacoer C, Payne B, Augusto O, Vilanculo F, Nhacolo A, Vidler M, et al. Health and socio-demographic profile of women of reproductive age in rural communities of southern Mozambique. Gebhardt S, editor. *PLOS ONE.* 2 de febrero de 2018;13(2):e0184249.
4. Domínguez-Anaya R, Herazo-Beltrán Y. Edad de la gestante adolescente como factor de riesgo para complicaciones en el embarazo. Cartagena (Colombia) 2009. Estudio de corte transversal. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 3 de diciembre de 2015;62(2):141-7.
5. Cotechini T, Komisarenko M, Sperou A, Macdonald-Goodfellow S, Adams MA, Graham CH. Inflammation in rat pregnancy inhibits spiral artery remodeling leading to fetal growth restriction and features of preeclampsia. *J Exp Med.* 13 de enero de 2014;211(1):165-79.
6. Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepúlveda-Martínez A, et al. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 de mayo de 2013;41(5):538-44.

7. Staff AC, Johnsen GM, Dechend R, Redman CWG. Preeclampsia and uteroplacental acute atherosclerosis: immune and inflammatory factors. *J Reprod Immunol*. 1 de marzo de 2014;101-102:120-6.
8. Wei J, Liu C-X, Gong T-T, Wu Q-J, Wu L. Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget*. 20 de octubre de 2015;6(41):43667-78.
9. Boyd HA, Tahir H, Wohlfahrt J, Melbye M. Associations of Personal and Family Preeclampsia History With the Risk of Early-, Intermediate- and Late-Onset Preeclampsia. *Am J Epidemiol*. 1 de diciembre de 2013;178(11):1611-9.
10. Ward K, Taylor RN. Chapter 4 - Genetic Factors in the Etiology of Preeclampsia/Eclampsia. En: *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy (Fourth Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2015 [citado 11 de febrero de 2018]. p. 57-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124078666000043>
11. Valdés Yong M, Hernández Núñez J. Factores de riesgo para preeclampsia. *Rev Cuba Med Mil*. 2014;43(3):307-316.
12. Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JHM, Mooyaart AL, Schoones JW, Bruijn JA, et al. Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 1 de mayo de 2013;19(3):289-303.
13. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*. 3 de marzo de 2015;8:7-12.
14. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. diciembre de 2013;209(6):544.e1-544.e12.
15. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1 de diciembre de 2013;42(6):634-43.
16. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel J, et al. Preeclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1 de marzo de 2014;121:14-24.
17. Breathett K, Muhlestein D, Foraker R, Gulati M. Differences in Preeclampsia Rates Between African American and Caucasian Women: Trends from the National Hospital Discharge Survey. *J Womens Health*. 11 de septiembre de 2014;23(11):886-93.
18. Wang Z, Wang P, Liu H, He X, Zhang J, Yan H, et al. Maternal adiposity as an independent risk factor for pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev*. 1 de junio de 2013;14(6):508-21.
19. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim K-H. Clinical Risk Factors for Preeclampsia in the 21st Century. *Obstet Gynecol*. octubre de 2014;124(4):763.
20. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, Maresh MJA, Pearson DWM, Walker JD, et al. The Role of Angiogenic and Antiangiogenic Factors in the Second Trimester in the Prediction of Preeclampsia in Pregnant Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 de noviembre de 2013;36(11):3671-7.
21. Bigelow CA, Pereira GA, Warmesley A, Cohen J, Getrajdman C, Moshier E, et al. Risk factors for new-onset late postpartum preeclampsia in women without a history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. abril de 2014;210(4):338.e1-338.e8.
22. Lecarpentier E, Tsatsaris V, Goffinet F, Cabrol D, Sibai B, Haddad B. Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy. *PLoS One*. 2013;8(5):e62140.
23. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 15 de abril de 2014;348:g2301.
24. Ukah UV, Payne B, Côté AM, Hoodbhoy Z, von Dadelszen P. Risk factors and predictors of pre-eclampsia. *FIGO Textbook Pregnancy Hypertens Evid-Based Guide Monit Prev Manag Lond Glob Libr Women's Med*. 2016;75-100.
25. Hirose N, Ohkuchi A, RieUsui S, Suzuki M. Risk of Preeclampsia in women with CKD, dialysis or kidney transplantation. *Med J Obstet Gynecol*. 2014;2(2):1028.
26. Spracklen CN, Smith CJ, Safflas AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal Hyperlipidemia and the Risk of Preeclampsia: a Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 15 de agosto de 2014;180(4):346-58.
27. Núñez P, Casildo A. Intervalo Intergenésico Prolongado Como Factor De Riesgo Asociado A Preeclampsia En Gestantes Atendidas En El Departamento De Gineco Obstetricia Del Hospital Regional Docente De Trujillo. *Univ Nac Trujillo* [Internet]. 2013 [citado 11 de febrero de 2018]; Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/304>
28. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. mayo de 2014;36(5):416-41.
29. Shah DA, Khalil RA. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Biochem Pharmacol*. junio de 2015;95(4):211-26.
30. Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, Bergh C, Pinborg A, Romundstad PR, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod Oxf Engl*. julio de 2015;30(7):1724-31.
31. Minassian C, Thomas SL, Williams DJ, Campbell O, Smeeth L. Acute Maternal Infection and Risk of Pre-Eclampsia: A Population-Based Case-Control Study. *Dewan A, editor. PLoS ONE*. 3 de septiembre de 2013;8(9):e73047.
32. Mulla ZD, Carrillo T, Kalamegham R, Hernandez LL, Portugal E, Nuwayhid BS. Is maternal colonization with group B streptococci a risk factor for preeclampsia? *J Reprod Med*. abril de 2015;60(3-4):117-26.
33. Perni UC, Wikström A-K, Cnattingius S, Villamor E. Interpregnancy change in smoking habits and risk of preeclampsia: a population-based study. *Am J Hypertens*. marzo de 2012;25(3):372-8.
34. England LJ, Kim SY, Shapiro-Mendoza CK, Wilson HG, Kendrick JS, Satten GA, et al. Effects of maternal smokeless tobacco use on selected pregnancy outcomes in Alaska Native women: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. junio de 2013;92(6):648-55.
35. Kasawara KT, do Nascimento SL, Costa ML, Surita FG, e Silva JLP. Exercise and physical activity in the prevention of pre-eclampsia: systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. octubre de 2012;91(10):1147-57.
36. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Physical activity and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Camb Mass*. mayo de 2014;25(3):331-43.
37. Achkar M, Dodds L, Giguère Y, Forest J-C, Armson BA, Woolcott C, et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. abril de 2015;212(4):511.e1-7.
38. Gillon TER, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One*. 2014;9(12):e113715.

39. Kuc S, Koster MPH, Franx A, Schielen PCJI, Visser GHA. Maternal Characteristics, Mean Arterial Pressure and Serum Markers in Early Prediction of Preeclampsia. PLOS ONE. 22 de mayo de 2013;8(5):e63546.
40. Kelder TP, Penning ME, Uh H-W, Cohen D, Bloemenkamp KWM, Bruijn JA, et al. Quantitative polymerase chain reaction-based analysis of podocytopathy is a feasible diagnostic tool in preeclampsia. Hypertens Dallas Tex 1979. diciembre de 2012;60(6):1538-44.
41. Jim B, Mehta S, Qipo A, Kim K, Cohen HW, Moore RM, et al. A Comparison of Podocytopathy, Albuminuria and Nephropathy in Predicting the Development of Preeclampsia: A Prospective Study. Bader M, editor. PLoS ONE. 10 de julio de 2014;9(7):e101445.
42. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, Fitz-Gibbon PD, Wood-Wentz CM, Turner ST, et al. Podocytopathy predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study. Hypertens Dallas Tex 1979. junio de 2013;61(6):1289-96.
43. Vahdat M, Kashanian M, Sariri E, Mehdinia M. Evaluation of the value of calcium to creatinine ratio for predicting of pre-eclampsia. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. diciembre de 2012;25(12):2793-4.
44. Bolin M, Wikström A-K, Wiberg-Itzel E, Olsson A-K, Ringvall M, Sundström-Poromaa I, et al. Prediction of Preeclampsia by Combining Serum Histidine-Rich Glycoprotein and Uterine Artery Doppler. Am J Hypertens. 2012;25(12):1305-10.
45. Crossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. CMAJ Can Med Assoc J. 11 de marzo de 2008;178(6):701-11.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS), REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

Google Scholar

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

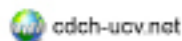
PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



cdch-ucv.net



publicaciones@cdch-ucv.net

www.revistahipertension.com.ve

www.revistadiabetes.com.ve

www.revistasindrome.com.ve

www.revistaavft.com.ve