

CARACTERÍSTICAS DE LA PACIENTE CON PREECLAMPSIA SEVERA TEMPRANA EN EL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, COMPLEJO HOSPITALARIO DR. ARNULFO ARIAS MADRID. 2015.

CHARACTERISTICS OF THE PATIENT WITH EARLY SEVERE PREECLAMPSIA IN THE DEPARTMENT OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS HOSPITAL COMPLEX DR. ARNULFO ARIAS MADRID. 2015.

Concepción B., Johany E *; González, José Leonardo †

* Medicina Materno Fetal. Ginecología y Obstetricia. Email: johanyc07@gmail.com

† Medicina Materno Fetal. Ginecología y Obstetricia. Email: sssgonzalez@yahoo.com

RESUMEN

Objetivo: Describir las características de la paciente con Preeclampsia Severa Temprana (PST) en el Servicio de Ginecología y Obstetricia, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid.

Materiales y Métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se recolectó información de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de PST que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión a través del formulario de captura. Se calcularon las frecuencias y porcentajes. Los resultados se presentan en tablas.

Resultados: La PST se presenta con mayor frecuencia entre 18 y 35 años de edad, 67.8% eran nulíparas. El 35% tenían antecedente de preeclampsia severa y 2.4% con antecedente de óbito. El antecedente personal patológico más frecuente fue hipertensión arterial crónica 21.4%. La edad gestacional al momento del diagnóstico e interrupción de embarazo con mayor frecuencia fue entre las 28 a 34 semanas. El tiempo que transcurrió desde el diagnóstico hasta la interrupción del embarazo fue de 7 días. La crisis hipertensiva se presentó en 16.7% de los casos. Las indicaciones más frecuentes de interrupción del embarazo: síntomas de vasoespasmio persistente 21.4% y crisis hipertensiva/restricción de crecimiento intrauterino 16.7% respectivamente. Las complicaciones maternas más frecuentes fueron crisis hipertensivas 16.7% y Síndrome HELLP 7.1%. La complicación más frecuente del recién nacido fue pequeño para la edad gestacional 41.7%.

Conclusión: La PST se presenta en el 2% de todos los embarazos, aumenta resultados adversos como prematuridad, crisis hipertensivas y pequeños para la edad gestacional.

Palabras claves: Preeclampsia Severa Temprana, Crisis Hipertensiva, Nuliparidad, Restricción crecimiento intrauterino, Síntomas vasoespasmio, Síndrome HELLP.

ABSTRACT

Objective: To describe the characteristics of the patient with Early Severe Preeclampsia (ESP) in the Department of Gynecology and Obstetrics Hospital Complex Dr. Arnulfo Arias Madrid.

Materials and Methods: Observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study. Information from clinical records of patients diagnosed with ESP that met the inclusion criteria and exclusion through capture form was collected. Frequencies and percentages were calculated, the results are presented in tables.

Results: ESP occurs most often between 18 and 35 years of age, 67.8% were nulliparous. Patients had a history of severe preeclampsia 35% and 2.4% with a history of fetal death. The most frequent pathological personal history was Chronic Hypertension 21.4%. Gestational age at diagnosis and termination of pregnancy occurs most often between 28-34 weeks. The time elapsed from the time of diagnosis until the termination of pregnancy was 7 days (0-70 days). Hypertensive crisis occurred in 16.7% of cases.



The most common indications for termination of pregnancy were symptoms of persistent vasospasm 21.4% and hypertensive crisis / intrauterine growth restriction each with 16.7%. The most frequent maternal complications were 16.7% hypertensive crisis and HELLP syndrome 7.1%. The most frequent complication was newborn small for gestational age 41.7%.

Conclusion: ESP occurs in 2% of all pregnancies, increases adverse outcomes such as preterm birth, hypertensive crisis and small for gestational age.

Keywords: Early Severe Preeclampsia, Hypertensive Crisis, Nulliparity, intrauterine growth restriction, vasospasm symptoms, HELLP syndrome.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) son la segunda causa de mortalidad materna en América Latina y el Caribe, aunado a esto son uno de los motivos de consulta más importantes en las unidades de alto riesgo y una considerable inversión de recursos.¹⁻³

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica y multifactorial, caracterizada por la existencia de daño endotelial que precede al diagnóstico clínico. Se estima que afecta de un 2% a un 12% de los embarazos y a pesar de ser una de las principales causas de mortalidad y morbilidad materna - neonatal, la etiología y los mecanismos responsables de la patogénesis de la preeclampsia aún no se conocen con exactitud.^{4,5}

A nivel mundial, Preeclampsia - Eclampsia probablemente producen más de 50000 muertes maternas al año.⁴ La tasa de parto pretérmino en hipertensión gestacional es de 4 a 6%, en preeclampsia de 10 a 11% y de recurrencia de la preeclampsia de 22%.^{5,8,12,19,20} La preeclampsia severa antes de las 37 semanas y antes de las 34 semanas se presenta en el 0.6-1.5% y 0.3% respectivamente.⁶

La causa de la preeclampsia aún no está dilucidada, hay varios factores de riesgo que han sido descritos, entre los cuales tenemos: la nuliparidad, extremos de la edad materna, embarazo múltiple, obesidad, raza, técnicas de reproducción asistida, historia previa de preeclampsia e historia familiar de preeclampsia.^{7,9}

Condiciones médicas preexistentes aumentan el riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos durante el embarazo como son la hipertensión crónica, la diabetes pregestacional, enfermedad renal, enfermedad vascular, enfermedad del tejido conectivo y síndrome antifosfolípido.⁷ Se ha descrito un aumento de la incidencia de preeclampsia así como también cambios en su epidemiología.¹⁰

En la actualidad, el único tratamiento definitivo es la finalización de la gestación. Por ello, uno de los principales objetivos de la investigación en preeclampsia es detectar a las pacientes con PST que están en riesgo de complicaciones maternas y fetales, para brindarles intervenciones que permitan su prevención.⁵ Tradicionalmente el manejo se enfocaba en la seguridad materna con interrupción expedita y luego se preconizaba el manejo conservador para mejorar el pronóstico neonatal.¹¹⁻¹³

La combinación de la edad gestacional y la relación sFlt1/PIGF mejora la sensibilidad diagnóstica y es de utilidad en la indicación de cuales pacientes son candidatas a manejo expectante. La relación sFlt1/PIGF tiene gran utilidad en la predicción del tiempo esperado para la terminación de la gestación.¹¹ El tamizaje para preeclampsia combina la historia clínica y con una serie de marcadores biofísicos y bioquímicos que son alterados desde el primer trimestre del embarazo en los casos que subsecuentemente desarrollan la preeclampsia.

En los grupos que desarrollaron preeclampsia versus los grupos control, a las 11 a 13 semanas el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, y la presión arterial media estaban alterados y los niveles en suero o plasma materno de PIGF (Factor de Crecimiento Placentario) estaban disminuidos.¹⁴⁻¹⁷

Es importante destacar que los riesgos de morbilidad materna fetal de la preeclampsia son inversamente proporcionales a la edad gestacional en la que se presenta. Es importante determinar la edad gestacional de aparición y dividirlo en temprana, si la fecha de interrupción es antes de la semana 34 y tardía si se presenta la interrupción después de la semana 37 e intermedia si ocurre entre la semana 34 a 37 semanas. Sabemos que la Preeclampsia que aparece antes de la semana 34 tiene una alta morbilidad materna y fetal.^{11,12,18}

Las causas más comunes en el nacimiento pretérmino inducido o iatrogénico son: preeclampsia, diabetes mellitus, abruptio placentae, placenta previa, restricción de crecimiento intrauterino.^{19,20} Por lo tanto observamos que la preeclampsia es causa de otro gran problema de salud pública que son los nacimientos prematuros lo cual aumenta aún más la importancia de las investigaciones sobre este tema.^{19,20}

Las pacientes con PST representan una de las mayores problemáticas en cuanto al manejo debido a la variabilidad, severidad, alta morbilidad fetal y materna. Por ello es de especial interés ampliar los conocimientos de esta enfermedad en nuestra población, con el fin de conocer e implementar medidas de prevención, diagnósticas y de intervención para mejorar resultados perinatales.

METODOLOGÍA

Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. El universo son todas las pacientes embarazadas con PST en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid. Criterios de inclusión: embarazo único de 24 a 34 semanas con PST. Criterios de exclusión: expediente incompleto o letra ilegible. Se solicitó a Registros Médicos (REGES) del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid los expedientes. Se seleccionaron los expedientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión durante el período enero – diciembre 2015. Se procedió a recolectar los datos de cada expediente, a través del formulario de captura. Se procedió a crear una base de datos en el programa EPI-INFO versión 7.1.5. La misma se utilizó para la tabulación de los datos de las variables del estudio por frecuencia y porcentajes. Cumplimos con los principios éticos y morales que deben regir toda investigación que involucra sujetos humanos como lo son: Declaración de Helsinki, Informe Belmont, Buenas Prácticas Clínicas y las Normas y criterios éticos establecidos en los códigos nacionales de ética y/o leyes vigentes. Solicitamos los permisos respectivos a las autoridades de la Caja de Seguro Social, así como la revisión y aprobación por el Comité Institucional de Ética.

RESULTADOS

Durante el período de estudio hubo 329 pacientes con el diagnóstico de Preeclampsia Severa, de ellos 90 expedientes fueron de pacientes con diagnóstico de Preeclampsia Severa Temprana, de estos 84 fueron incluidos en el estudio y 6 excluidos por no cumplir con criterios de inclusión: eran embarazos gemelares (Figura 1).

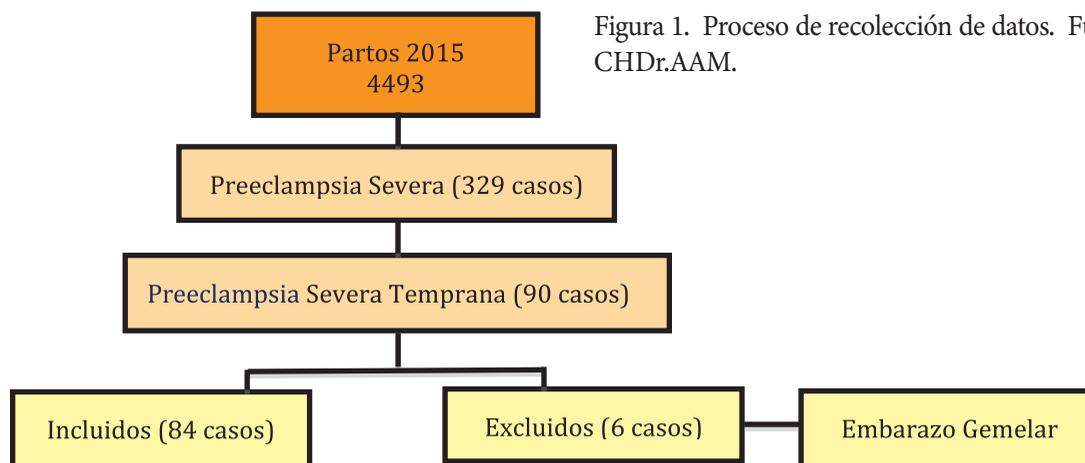


Figura 1. Proceso de recolección de datos. Fuente REGES. CHDr.AAM.



Los 84 casos evaluados corresponden al diagnóstico de preeclampsia severa temprana durante el período de enero a diciembre de 2015. Se encontró que la frecuencia mayor de este diagnóstico se produce entre los 18 y 35 años de edad, el 67.8% eran nulíparas (Tabla 1 y 2).

| Tabla 1. Frecuencia de Preeclampsia Severa Temprana según edad. Enero a Diciembre de 2015. | | |
|--|------------|------------|
| Edad (años) | Frecuencia | Porcentaje |
| <18 | 0 | 0 |
| 18 a 35 | 67 | 79.8 |
| > 35 | 17 | 20.2 |
| Total | 84 | 100 |

Fuente: Formulario de recolección de datos. REGES CHDr.AAM.

| Tabla 2. Frecuencia de Preeclampsia Severa Temprana según paridad. Enero a Diciembre 2015. | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Fuente: Formulario de recolección de datos. REGES CHDr.AAM.

Con respecto a los antecedentes obstétricos previos de estos casos, se encontró en relación con el antecedente de madre con preeclampsia, embarazo previo con preeclampsia y óbito en gestación previa los siguientes resultados (Tabla 3)

| Tabla 3. Frecuencia de antecedentes Obstétricos relacionados con Preeclampsia Severa Temprana. Enero a Diciembre de 2015. | | | | | | |
|---|---------------------------|------------|---------------------|------------|--------------|------------|
| | Madre Preeclampsia Previa | | Preeclampsia Previa | | Óbito Previo | |
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| Sí | 0 | 0 | 14 | 16.7 | 2 | 2.4 |
| No | 67 | 79.8 | 26 | 31.0 | 38 | 45.4 |
| Nulípara | - | - | 44 | 52.4 | 44 | 52.4 |
| No consignado | 17 | 20.2 | - | - | - | - |
| Total | 84 | 100 | 84 | 100 | 84 | 100 |

Fuente: Formulario de recolección de datos. REGES CHDr.AAM.

Al evaluar los antecedente patológicos previos que se han visto son factores de riesgo de preeclampsia severa, encontramos que el 54.7% de las pacientes no presentaban enfermedad crónica, 4.8% tenían antecedente de enfermedad de tejido conectivo y el 3.6% diabetes mellitus, el resto presentaban otras patologías (Tabla 4).

| Tabla 4. Antecedentes Personales Patológicos en Preeclampsia Severa Temprana. Enero a Diciembre 2015. | | |
|---|------------|------------|
| Patología | Frecuencia | Porcentaje |
| Hipertensión Arterial Crónica | 18 | 21.4 |
| Diabetes Mellitus I/II | 3 | 3.6 |
| Enfermedad Renal Crónica | 0 | 0 |
| Enfermedad Vascular | 1 | 1.2 |
| Enfermedad Tejido Conectivo | 4 | 4.8 |
| Síndrome Antifosfolípido | 0 | 0 |
| Asma | 8 | 9.5 |
| Polineuropatía mixta | 1 | 1.2 |
| Epilepsia | 1 | 1.2 |
| Vitiligo | 1 | 1.2 |
| Hemoglobina AS | 1 | 1.2 |
| Ninguno | 46 | 54.7 |
| Total | 84 | 100 |

Fuente: Formulario de recolección de datos. REGES CHDr.AAM.

En relación con los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) relacionados a preeclampsia observamos que la más frecuente es la hipertensión arterial crónica 21.4% (Tabla 5).

| Tabla 5. Trastornos Hipertensivos Embarazo relacionados a Preeclampsia Severa Temprana. Enero a Diciembre 2015. | | |
|---|------------|------------|
| Patología | Frecuencia | Porcentaje |
| Preeclampsia sin datos severidad | 3 | 3.6 |
| Hipertensión Gestacional | 1 | 1.2 |
| Hipertensión Arterial Crónica | 18 | 21.4 |
| Ninguno | 62 | 73.8 |
| Total | 84 | 100 |

Fuente: Formulario de recolección de datos. REGES CHDr.AAM.

La edad gestacional más frecuente de aparición de preeclampsia severa temprana e interrupción de gestación es entre las 28 a 34 semanas, el 75% de los embarazos se interrumpen antes de una semana (Tabla 6 y Tabla 7). Promedio de edad gestacional al momento del diagnóstico de preeclampsia severa temprana fue de 30,5 semanas (24,0 – 33,6 semanas) y el promedio de edad gestacional al momento de interrupción del embarazo fue de 31,6 semanas (24,3 – 34,0 semanas). El tiempo que transcurrió desde el momento del diagnóstico hasta la interrupción del embarazo fue de 7 días (0 – 70 días). Se encontró que el 23.8% (20/84) de los casos fueron interrumpidos el mismo día del diagnóstico.

| Tabla 6. Edad Gestacional al momento de diagnóstico e interrupción del embarazo. Enero a Diciembre 2015. | | | | |
|--|------------------------------|------------|-------------------------------|------------|
| Edad (Semana) | Edad Gestacional Diagnóstico | | Edad Gestacional Interrupción | |
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| 24,0 a 25,6 | 6 | 7.1 | 4 | 4.8 |
| 26,0 a 27,6 | 9 | 10.7 | 3 | 3.6 |
| 28,0 a 34,0 | 69 | 82.2 | 77 | 91.6 |
| Total | 84 | 100 | 84 | 100 |

Fuente: Formulario de recolección de datos. REGES CHDr.AAM.

| Tabla 7. Tiempo transcurrido en días desde el diagnóstico hasta la interrupción del embarazo. Enero a Diciembre 2015. | | |
|---|------------|------------|
| Período (días) | Frecuencia | Porcentaje |
| <2 | 29 | 34.5 |
| 2 a 7 | 34 | 40.5 |
| >7 | 21 | 25.0 |
| Total | 84 | 100 |

Fuente: Formulario de recolección de datos. REGES CHDr.AAM.

Las cuatro causa más frecuentes de interrupción del embarazo en pacientes con preeclampsia severa temprana son: síntomas de vasoespasmo persistentes, crisis hipertensiva, restricción de crecimiento intrauterino (percentilo <3) y edad gestacional de 34 semanas. Las crisis hipertensivas se presenta en el 16.7% de las pacientes con preeclampsia severa temprana. Las complicaciones maternas más frecuentes son: crisis hipertensivas y síndrome HELLP (Tabla 8).



| Tabla 8. Causas de interrupción del embarazo en Preeclampsia Severa Temprana. Enero a Diciembre 2015. | | |
|---|------------|------------|
| Patología | Frecuencia | Porcentaje |
| DPPNI | 2 | 2.4 |
| Edema Agudo Pulmón | 3 | 3.6 |
| RCIU (Percentil <3) | 14 | 16.7 |
| Oligoamnios | 1 | 1.2 |
| Síntomas vasoespasmo persistentes | 18 | 21.4 |
| Insuficiencia Renal Aguda | 1 | 1.2 |
| Edad gestacional 34 semanas | 13 | 15.5 |
| Crisis hipertensiva | 14 | 16.7 |
| Bienestar fetal incierto | 6 | 7.1 |
| HELLP | 6 | 7.1 |
| Otra | 6 | 7.1 |
| Total | 84 | 100 |

Fuente: Formulario de recolección de datos. REGES CHDr.AAM.

DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normo inserta.

RCIU: restricción de crecimiento intrauterino.

HELLP: hemolisis, elevación de enzimas hepáticas y disminución de plaquetas.

La vía de terminación del embarazo más frecuente es cesárea por indicación obstétrica 59.5% (Tabla 9). Entre las indicaciones más frecuentes están cesárea anterior 28%, inestabilidad materna 22%, bienestar fetal incierto 14% y distocia de presentación 12%.

| Tabla 9. Vía de interrupción del embarazo en Preeclampsia Severa Temprana. Enero a Diciembre 2015. | | |
|--|------------|------------|
| Vía | Frecuencia | Porcentaje |
| Vaginal con Inducción | 17 | 20.2 |
| Vaginal sin Inducción | 1 | 1.2 |
| Cesárea por Indicación Obstétrica | 50 | 59.6 |
| Cesárea por Inducción Fallida | 16 | 19.0 |
| Total | 84 | 100 |

Fuente: Formulario de recolección de datos. REGES CHDr.AAM.

Durante el período de enero a diciembre de 2005, en las pacientes con preeclampsia severa temprana se presentaron 2 muertes fetales, el 85.7% de los recién nacidos obtuvieron APGAR > 7 al minuto y el 96.4% APGAR > 7 a los cinco minutos (Tabla 10). La mayoría de los recién nacidos pesaban más de 901g (88.1%) y el 41.7% de todos los recién nacidos eran pequeños para la edad gestacional (Tabla 11).

| Tabla 10. Valoración APGAR Recién Nacido - Preeclampsia Severa Temprana. Enero a Diciembre 2015. | | | | |
|--|----------------|------------|-----------------|------------|
| | APGAR 1 minuto | | APGAR 5 minutos | |
| <7 | 10 | 11.9 | 1 | 1.2 |
| >7 | 72 | 85.7 | 81 | 96.4 |
| Óbito | 2 | 2.4 | 2 | 2.4 |
| Total | 84 | 100 | 84 | 100 |

Fuente: Formulario de recolección de datos. REGES CHDr.AAM.

| Tabla 11. Peso Recién Nacido y Pequeño para Edad Gestacional. Preeclampsia Severa Temprana. Enero a Diciembre 2015. | | | | | |
|---|------------|------------|-------------------------------|------------|------------|
| Peso | Frecuencia | Porcentaje | Pequeño para Edad Gestacional | | |
| | | | | Frecuencia | Porcentaje |
| <500g | 1 | 1.2 | | | |
| 500 – 700g | 5 | 6.0 | SI | 35 | 41.7 |
| 701 – 800g | 1 | 1.2 | No | 47 | 55.9 |
| 801 – 900g | 1 | 1.2 | No anotado | 2 | 2.4 |
| >901g | 74 | 88.1 | Total | 84 | 100 |
| No consignado | 2 | 2.3 | | | |
| Total | 84 | 100 | | | |

Fuente: Formulario de recolección de datos. REGES CHDr.AAM.

DISCUSIÓN

Durante el período de enero a diciembre 2015 se registraron 329 casos de preeclampsia severa, dando una tasa de 7.3%, la literatura mundial indica que la preeclampsia afecta del 2 al 12% de los embarazos. La Preeclampsia Severa Temprana (<34 semanas) se presenta en el 0.3% de los embarazos, nosotros encontramos una incidencia de 2.0% en nuestra población, eso representa 6.6 veces más casos en nuestra población. La mayor frecuencia de aparición de preeclampsia severa temprana se dio entre los 18 a 35 años de edad. la nuliparidad es un factor de riesgo importante en esta población, el 67.8% eran nulíparas, de las mujeres mayores de 35 años encontramos que el 64.7% eran nulíparas. La edad materna avanzada más nuliparidad es un factor de riesgo importante de preeclampsia.

La mayoría de las pacientes incluidas no tenían antecedentes de preeclampsia ni óbito previo. No hubo pacientes con antecedente de preeclampsia en sus madres. De las pacientes con antecedente de parto previo el 35% tuvieron preeclampsia severa en el embarazo anterior, la literatura indica una recurrencia del 22%. De los casos revisados 2.4% tenían antecedente de óbito previo. El 76.2% de las pacientes no presentaban antecedentes de enfermedad crónica; la hipertensión arterial crónica es el trastorno hipertensivo previo más frecuente (21.4%) en los casos de preeclampsia severa temprana.

La edad gestacional al momento del diagnóstico de preeclampsia severa temprana fue de 30,5 semanas (24,0 – 33,6 semanas) y la edad gestacional al momento

de interrupción del embarazo fue de 31,6 semanas (24,3 – 34,0 semanas). El tiempo que transcurrió desde el momento del diagnóstico hasta la interrupción del embarazo fue de 7 días (0 – 70 días). Se encontró que el 23.8% (20/84) de los casos fueron interrumpidos el mismo día del diagnóstico. El 75% de los embarazos con preeclampsia severa temprana se interrumpieron antes de una semana.

La causa más frecuente de interrupción en este grupo fueron los síntomas de vasoespasmo persistentes, seguido por la restricción de crecimiento intrauterino y las crisis hipertensivas. La crisis hipertensiva se presentó en el 16.7% de los casos.

La interrupción del embarazo se dio por vía cesárea debido a indicación obstétrica en el 59.5% de los casos seguido por el parto vaginal inducido 20.2%. Las indicaciones obstétricas de cesárea más frecuentes fueron: cesárea anterior 28%, inestabilidad materna 22%, bienestar fetal incierto 14% y distocia de presentación 12%.

Las complicaciones maternas más frecuentes que se registraron en estos casos fueron la crisis hipertensiva y el Síndrome HELLP. En relación a los resultados fetales, hubo 2 muertes intraútero. La mayoría de los recién nacidos presentaron APGAR >7 al minuto y a los 5 minutos de nacidos. Llama la atención que el 41.7% de los recién nacidos fueron pequeños para la edad gestacional y se diagnóstico un 16.7% de restricción de crecimiento intrauterino en esta población de estudio, esto nos confirma que la preeclampsia severa temprana tiene impacto en el crecimiento ponderal.



La limitación principal de este estudio es: retrospectivo, limitado a los datos registrados en el expediente clínico, además solo revisamos un período de un año. Para aumentar el nivel de evidencia se propone realizar un estudio prospectivo con más variables a evaluar y más número de casos.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Armando Estrada quien nos asesoró en la realización de este estudio de investigación.

REFERENCIAS

1. Magee L, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol* 2011. 72:394–401.
2. Vigil-De Gracia P, De Gracia J. Módulo de Capacitación en Preeclampsia-Eclampsia. Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología 2012. 1,54.
3. Cabero, Saldívar, Cabrillo. *Obstetricia y Medicina Materno Fetal*. Editorial Médica Panamericana 2007. Capítulos 83, 84 y 85.
4. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruíz E. Hipertensión Severa en Embarazo: Hidralazinao Labetalol. Ensayo Clínico Aleatorizado. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006. 128:157–162.
5. Vigil-De Gracia et al. Manejo expectante de preeclampsia severa lejos del término: MEXPRE estudio latinoamericano, estudio clínico, multicéntrico y aleatorizado. *Am J Obstet Gynecol* 2013.
6. Sibai Baha M. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2011.
7. Paré E, Parry S, McElrath T. Clinical Risk Factors for Preeclampsia. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. Lippincott Williams & Wilkins 2014, 124:4
8. N. Arulkumaran, L. Lightstone. Severe pre-eclampsia and hypertensive crises *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2013. 27: 877–884.
9. North RA, McCowan LM, Dekker GA, Poston L, Chan EH, Stewart AW. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ* 2011;342:d1875.
10. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 2013;347:f6564.
11. Gómez-Arriaga. Doppler de la Arteria Uterina y relación sFLT/PIGF: valor pronóstico en preeclampsia de aparición temprana. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:525-532
12. Plasencia. Doppler de arteria uterina de las 11 a 13+6 semanas y 21 a 24+6 semanas en la predicción de preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32: 138-146
13. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:514.e1-514.e9.
14. McElrath TF, Lim KH, Pare E, Rich-Edwards J, Pucci D, Troisi R, et al. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:407.

15. Zera CA, Seely EW, Wilkins-Haug LE, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2014.
16. Goetzinger KR, Zhong Y, Cahill AG, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. Efficiency of first-trimester uterine artery Doppler, α -disintegrin and metalloprotease 12, pregnancy-associated plasma protein α , and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia. *J Ultrasound Med* 2013;32:1593–600.
17. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2012;120:815–22.
18. Akolekar, Syngelaki, Sarquis, Nicolaides. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biphasical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenatal Diagnosis*. 2011; 31: 66-74.
19. Cunningham, Leveno, Bloom. *Williams Obstetrics*. Mc Graw-Hill Interamericana 24^a. 2014. Chapter 40.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122–31.