



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“ACTUALIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE TRASTORNOS HIPERTENSIVOS
DEL EMBARAZO DEL 2017-2019 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PERINATOLOGÍA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

T E S I S

Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN “GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA”

PRESENTA:

DR. JORGE LUIS VELA CANTORÁN

DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH

Profesor titular del curso de especialización en Ginecología y
Obstetricia

DRA. FELA VANESA MORALES HERNÁNDEZ

Asesora de Tesis

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

Asesor Metodológico



CIUDAD DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

"ACTUALIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO DEL 2017-2019 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. FELA VANESA MORALES HERNÁNDEZ
Asesora de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ
Asesor Metodológico
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

DEDICATORIA

Dedico principalmente este trabajo a Dios, por haberme permitido llegar a un momento tan importante en mi formación profesional. A mi padre, mi mentor y mi ejemplo a seguir como profesional, hombre de familia y ser humano. A mi madre, por su apoyo incondicional en estos años. A mis hermanos, Lilián y José, por estar siempre conmigo. A mi novia Maricarmen, por su tiempo y cariño que me mantuvieron motivado y feliz de seguir adelante. Finalmente, a mis profesores, gracias por su tiempo, por su apoyo y sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional.

ÍNDICE

Autorización de tesis	2
Dedicatorias	3
Síntesis	5-6
Antecedentes	7-17
Epidemiología	7
Factores de riesgo	7-8
Clasificación de los estados hipertensivos del embarazo	8-9
Biomarcadores para diagnóstico y predicción	9-11
Prevención de preeclampsia	11-12
Tratamiento de los estados hipertensivos	12-16
Vía de resolución del embarazo	16
Tratamiento del síndrome de HELLP	16-17
Complicaciones cardiovasculares	17
Planteamiento del problema	18
Justificación	18
Objetivo General	18
Objetivos específicos	18-19
Metodología	19-20
Resultados	20-27
Discusión	27-29
Conclusión	29
Referencias	29-31

Actualización epidemiológica de trastornos hipertensivos del embarazo del 2017-2019 en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Resumen

Introducción: La preeclampsia es un trastorno multisistémico cuyos criterios clínicos no han cambiado en la última década. De acuerdo con la OMS (Organización Mundial de la Salud), la incidencia de preeclampsia oscila entre el 2 y 10% del total de embarazos, y su prevalencia es siete veces mayor en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados.

Objetivo: Determinar la prevalencia de los trastornos hipertensivos del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes del año 2017-2019.

Métodos: Estudio descriptivo transversal retrospectivo, se incluyeron 570 expedientes clínicos de las pacientes entre 13 y 48 años, con embarazo confirmado y diagnóstico de hipertensión arterial sistémica crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia (Con o sin datos de severidad), preeclampsia agregada, síndrome de hellp o eclampsia. Se aplicó un instrumento diseñado para el estudio.

Resultados: Se realizó estadística descriptiva para evaluar las características de la población. Se identificó que el 23.15% presentó hipertensión arterial sistémica crónica de las cuáles 48.48% permanecieron como hipertensión arterial sistémica crónica sin otro trastorno hipertensivo agregado, mientras que, 51.51% presentaron hipertensión crónica con preeclampsia agregada, en donde, 3% presentaron sin datos de severidad y 8.9% con datos de severidad. Además, se presentó hipertensión gestacional en 4.6% de las pacientes, 14.2% preeclampsia sin datos de severidad, 51.57% preeclampsia con datos de severidad, 5.3% síndrome de HELLP y 1.2% eclampsias. Entre los factores de riesgo el que apareció en mayor cantidad fue la restricción del crecimiento intrauterino en un 25.6%, en cuanto al medicamento mayor utilizado como tratamiento de los trastornos hipertensivos del embarazo fue alfametildopa en un 80.9% y ácido acetil salicílico en un 23.15% para la prevención de la enfermedad. La vía de resolución por cesárea se observó en un 82.2%. Las complicaciones maternas se presentan en mayoría 8.77% hemorragias obstétricas, 6.31% hipotonías transitorias, 1.57% infecciones de herida quirúrgica, 0.87% endometritis y 0.17% histerectomía obstétrica. De los desenlaces perinatales, se presentaron 2.77% enfermedad de membrana hialina, 2.12% asfixias neonatales, 1.6% sepsis neonatal, 1.30% hemorragias intraventriculares, 1.30% enterocolitis necrotizante y 4.41% muertes neonatales.

Conclusiones: Los resultados de este estudio realizado en un centro de referencia nacional determina una alta prevalencia de los trastornos hipertensivos del embarazo, de las cuales un alto porcentaje se presenta como preeclampsia con datos de severidad y en menor cantidad las formas graves de la enfermedad, síndrome de HELLP y eclampsia, esto gracias a que se dispone de un equipo multidisciplinario con años de experiencia en la prevención, identificación y manejo de la enfermedad.

Palabras clave: Preeclampsia, embarazo, prevalencia

Epidemiological update of hypertensive disorders of pregnancy from 2017-2019 at the National Institute of Perinatology “Isidro Espinosa de los Reyes”

Abstract

Background: Preeclampsia is a multisystemic disorder whose clinical criteria have not changed in the last decade. According to the WHO (World Health Organization), the incidence of preeclampsia ranges between 2 and 10% of all pregnancies, and its prevalence is seven times higher in developing countries than in developed countries.

Objective: To determine the prevalence of hypertensive disorders of pregnancy in the National Institute of Perinatology Isidro Espinosa de los Reyes from 2017-2019.

Methods: Retrospective cross-sectional descriptive study, including 570 clinical records of patients between 13 and 48 years old, with confirmed pregnancy and diagnosis of chronic systemic arterial hypertension, gestational hypertension, pre-eclampsia (with or without severe features), aggregate pre-eclampsia, syndrome of hellp or eclampsia. An instrument designed for the study was applied.

Results: Descriptive statistics were performed to evaluate the characteristics of the population. It was identified that 23.15% had chronic systemic hypertension, of which 48.48% remained as chronic systemic hypertension without another added hypertensive disorder, while 51.51% had chronic hypertension with added pre-eclampsia, where 3% had no data on severity and 8.9% with severe features. In addition, gestational hypertension was presented in 4.6% of the patients, 14.2% preeclampsia without severe features, 51.57% preeclampsia with severe features, 5.3% HELLP syndrome and 1.2% eclampsias. Among the risk factors, the one that appeared in the greatest quantity was intrauterine growth restriction in 25.6%, as for the major drug used to treat hypertensive disorders of pregnancy was alphamethyldopa in 80.9% and acetylsalicylic acid in 23.15% for disease prevention. The path of resolution by cesarean section was observed in 82.2%. Maternal complications occur in the majority 8.77% obstetric hemorrhages, 6.31% transient hypotonia, 1.57% surgical wound infections, 0.87% endometritis and 0.17% obstetric hysterectomy. Of the perinatal outcomes, there were 2.77% hyaline membrane disease, 2.12% neonatal asphyxia, 1.6% neonatal sepsis, 1.30% intraventricular hemorrhages, 1.30% necrotizing enterocolitis, and 4.41% neonatal deaths.

Conclusions: The results of this study carried out in a national reference center determine a high prevalence of hypertensive disorders of pregnancy, of which a high percentage presents as pre-eclampsia with severe features and in less quantity the serious forms of the disease. HELLP syndrome and eclampsia, thanks to the fact that we have a multidisciplinary team with years of experience in the prevention, identification and management of the disease.

Key words: Preeclampsia, pregnancy, prevalence

Antecedentes

Los trastornos hipertensivos del embarazo representan los resultados adversos más frecuentes en todo el mundo, generando un gran impacto en la mortalidad materna hasta en un 16% (1, 5). Estos trastornos hipertensivos incluyen: La hipertensión crónica, hipertensión crónica con preeclampsia agregada, hipertensión gestacional, así como dos formas importantes de trastornos hipertensivos, que incluyen: preeclampsia y eclampsia (2). La preeclampsia y la eclampsia están asociadas con tasas más altas de morbilidad y mortalidad materna, fetal e infantil (3). Se ha estimado que la preeclampsia complica del 2-8% de todos los embarazos a nivel mundial (4). En Latinoamérica y el Caribe, los trastornos hipertensivos son responsables del 26% de las muertes maternas, mientras que, en África y Asia, contribuyen al 9% de muertes maternas. Es importante señalar que la mortalidad materna es más baja en países desarrollados que los países en vía de desarrollo (5).

Para la OMS (Organización Mundial de la Salud), de 2 a 8% de las embarazadas puede presentar esta complicación médica del embarazo; en México, su prevalencia es de 5 a 10%. La mayoría de las muertes relacionadas con trastornos hipertensivos se pueden evitar prestando atención oportuna y eficaz a las mujeres que tienen estas complicaciones. Por lo tanto, la optimización de la atención de la salud para prevenir y tratar a las mujeres con trastornos hipertensivos representa un paso necesario para el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (6).

En México para el año 2019, se registraron un total de 690 muertes maternas, de las cuales, las enfermedades hipertensivas del embarazo (20.6%) constituyen la principal causa de muerte materna en las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud. La razón de mortalidad materna calculada es de 31.1 defunciones por cada 100 mil nacimientos estimados, lo cual representa una disminución del 3.6% comparado con los registros del año 2018. Las entidades con más defunciones maternas son: Estado de México (77), Chiapas (57), Veracruz (48), Jalisco (46), y Guerrero (42). En conjunto suman el 39.1% de las defunciones registradas (7).

Entre los trastornos hipertensivos, la preeclampsia sobresale por su impacto en la salud materna y neonatal. Sin embargo, la patogenia de la preeclampsia se comprende solo parcialmente y está relacionada con alteraciones en la placentación al comienzo del embarazo, seguida de inflamación generalizada y daño endotelial progresivo. También existen otras incertidumbres: el diagnóstico, las pruebas de detección, el control y el tratamiento, al igual que la clasificación de su gravedad (6).

Factores de riesgo

Existen una variedad de factores de riesgo que se asocian con el incremento de probabilidad de presentar preeclampsia, sin embargo, es importante recordar que la mayoría de los casos de preeclampsia, ocurren en mujeres sanas sin ningún factor de riesgo (5). En la tabla 1, se presentan los principales factores de riesgo clínicos para preeclampsia detectados en edades tempranas del embarazo (8).

Tabla 1. Factores de riesgo clínicos para preeclampsia detectados en edades tempranas del embarazo

Mayores	Otros
Antecedente preeclampsia (RR 8.4, IC 95%, 7.1-9.9)	Antecedente óbito (RR 2.4, IC 95%, 1.7-3.4)
Hipertensión crónica (RR 5.1, IC 95%, 4.0-6.5)	IMC > 25 kg pregestacional (RR 2.1, IC 95%, 2.0-2.2)
Diabetes mellitus (RR 3.7, IC 95%, 3.1-4.3)	Nuliparidad (RR 2.1, IC 95%, 1.9-2.4)
Gestación múltiple (RR 2.9, IC 95%, 2.6-3.1)	Antecedente desprendimiento placenta (RR 2.0, IC 95%, 1.4-2.7)
IMC > 30 kg pregestacional (RR 2.8, IC 95%, 2.6-3.1)	Técnicas reproducción asistida (RR 1.8, IC 95%, 1.6-2.1)
Síndrome anticuerpo antifosfolípido "SAAF" (RR 2.8, IC 95%, 1.8-4.3)	Enfermedad renal crónica (RR 1.8, IC 95%, 1.5-2.1)
LES (RR 2.5, IC 95%, 1.0-6.3)	Edad materna > 35 años (RR 1.2, IC 95%, 1.1-1.3)

En la tabla 2, se definen los criterios diagnósticos de los trastornos hipertensivos del embarazo (5).

Tabla 2. Definiciones y criterios diagnósticos de trastornos hipertensivos del embarazo. - Colegio americano de ginecología y obstetricia

Trastorno hipertensivo	Definición
Hipertensión crónica	Hipertensión previa al embarazo o detectada antes de las 20 semanas de embarazo.
Hipertensión gestacional	Hipertensión (Presión arterial igual o mayor a 140/90 mmHg en dos ocasiones con separación de 4 horas) de nueva aparición que inicia posterior a las 20 semanas de embarazo sin proteinuria, en una mujer con una presión arterial previamente normal.
Preeclampsia	Hipertensión (Presión arterial igual o mayor a 140/90 mmHg en dos ocasiones con separación de 4 horas) de nueva aparición que inicia posterior a las 20 semanas de embarazo con o sin proteinuria.
Preeclampsia sin datos de severidad	Hipertensión (Presión arterial igual o mayor a 140/90 mmHg en dos ocasiones con separación de 4 horas) de nueva aparición que inicia posterior a las 20 semanas de embarazo con proteinuria.

Preeclampsia con datos de severidad	<p>1. Hipertensión (Presión arterial igual o mayor a 140/90 mmHg en dos ocasiones con separación de 4 horas) de nueva aparición que inicia posterior a las 20 semanas de embarazo con proteinuria y algún dato de severidad.</p> <p>2. En ausencia de proteinuria, hipertensión de nueva aparición con la nueva aparición de cualquiera de los siguientes datos de severidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Presión sistólica igual o mayor a 160 mmHg o diastólica igual o mayor a 110 mmHg en dos ocasiones con separación de 4 horas (A no ser de iniciado tratamiento antihipertensivo antes de este tiempo) ▪ Trombocitopenia: Plaquetas igual o menor a 100,000 mm³ o $100 \times 10^9/L$ ▪ Insuficiencia renal: Creatinina sérica > 1.1 mg/dL o el doble de la concentración sérica basal en ausencia de enfermedad renal. ▪ Función hepática alterada: Elevación de las enzimas hepáticas a dos veces la concentración normal, o dolor persistente en epigastrio o cuadrante superior derecho que no responde a medicación. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Edema pulmonar ▪ Nueva aparición de cefalea que no responde a medicación. <p style="text-align: center;">Alteraciones visuales</p>
Síndrome de HELLP	<p>La presentación clínica de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactato deshidrogenasa (DHL) > 600 IU/L ▪ AST o ALT con elevación dos veces la concentración normal Plaquetas igual o menor a 100,000 mm³ o $100 \times 10^9/L$
Eclampsia	<p>Nueva aparición de convulsiones tónico-clónicas, focales o multifocales en ausencia de otras condiciones causales como epilepsia, isquemia arterial cerebral e infarto, hemorragia intracraneal, o uso de drogas.</p>

Proteinuria: Se define como la presencia de 300 mg o más en una recolección de orina de 24 horas, relación proteínas en orina/creatinina urinaria mayor o igual a 0.3 o tira reactiva en orina con proteínas 2+ (Usado solo si no existe otro método cuantitativo) (5).

Biomarcadores para diagnóstico, predicción y pronóstico

Varios estudios han evaluado el rol de los marcadores bioquímicos o en combinación con los marcadores biosínticos en la predicción de preeclampsia en el primer y segundo trimestre del embarazo. Sin embargo, a pesar de los parámetros usados, el tamizaje para preeclampsia en mujeres de bajo riesgo, se encuentra asociado a un muy bajo valor predictivo positivo con un rango del 8-33% (5). En general, la sensibilidad y especificidad para la predicción de la preeclampsia de inicio temprano utilizando parámetros bioquímicos o biosínticos del primer y segundo trimestre del embarazo son mejores que para la preeclampsia de inicio tardío. La razón de esto aún no está clara, pero es posible que el momento de las agresiones a la línea de suministro o respuesta fetal a estas agresiones pueden ser diferentes entre la preeclampsia de inicio temprano y la preeclampsia de inicio tardío. Independientemente del

índice o las combinaciones de índices utilizados, los estudios doppler de la arteria uterina por sí solos tienen un valor predictivo bajo para el desarrollo de preeclampsia de inicio temprano y un valor aún menor para la preeclampsia de inicio tardío (9). Un trabajo extenso ha identificado algunos factores angiogénicos (tirosina quinasa similar a fms soluble “sFlt-1”, factor de crecimiento placentario “PIGF” y endoglina soluble) en el segundo trimestre como herramientas probables para la predicción de preeclampsia de inicio temprano. Sin embargo, ninguna prueba única predice de manera confiable la preeclampsia y se requiere de investigación prospectiva para su utilización clínica. En el primer trimestre del embarazo, se ha demostrado que una combinación de concentraciones séricas maternas bajas de PIGF, índice de pulsatilidad de la arteria uterina elevado y otros parámetros maternos, identificó al 93.1% de las pacientes que desarrollarían preeclampsia que requerían resolución del embarazo antes de las 34 semanas (10). Sin embargo, los resultados de este estudio se basan en modelos matemáticos derivados de un estudio de casos y controles anidado aplicado a una gran cohorte de casi 7,800 pacientes en los que se midió PIGF sólo en el grupo de casos y controles. El valor predictivo positivo calculado fue sólo del 21.2%, lo que indica que aproximadamente el 79% de las mujeres en el grupo con resultado positivo no desarrollarían trastornos hipertensivos durante el embarazo (10). Es de destacar que un algoritmo similar tuvo un rendimiento inferior en un ensayo aleatorizado posterior realizado por el mismo grupo de investigación (11). Por lo tanto, los biomarcadores y la ecografía no pueden predisponer con precisión la preeclampsia y deben permanecer en fase de investigación (5).

Las estrategias más prometedoras para la predicción de preeclampsia incluyen enfoques multiparamétricos, que utilizan una variedad de parámetros individuales en combinación de factores de riesgo maternos, el índice de pulsatilidad de la arteria uterina (IP), la presión arterial media (MAP) y la proteína plasmática A asociada al embarazo en suero materno (PAPP-A), el factor de crecimiento placentario (PIGF), PP13 y los niveles de hemoglobina fetal entre las 11 y 13 semanas de gestación, pudiendo identificar una alta proporción de embarazos con alto riesgo de preeclampsia de inicio temprano (12).

- Flt-1 soluble en suero (sFlt-1): Es una variante de empalme truncado del Flt-1 unido a la membrana. Esta variante de empalme circula libremente en el suero, donde se une y neutraliza VEGF y PIGF. Los niveles de sFlt-1 comienzan a aumentar tan pronto como cinco semanas antes del inicio de la preeclampsia y permanecen elevados en comparación con los de las mujeres no afectadas. La combinación de las relaciones sFlt-1 / PIGF en el segundo y tercer trimestre produce una tasa de detección del 87,5% a una tasa fija de falsos positivos del 10% para la predicción temprana de preeclampsia en una población de bajo riesgo (12, 13). En un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional para derivar y validar una proporción de sFlt-1 sérico a PIGF que pudiera predecir la ausencia o presencia de preeclampsia a corto plazo en mujeres con embarazos únicos en quienes se sospechaba preeclampsia (24 semanas 0 días a 36 semanas 6 días de gestación). Los objetivos principales fueron evaluar si las proporciones bajas de sFlt-1: PIGF (en o por debajo de un punto de corte derivado) predicen la ausencia de preeclampsia dentro de una semana después de la primera visita y si las proporciones altas (por encima del punto de corte) predicen la presencia de preeclampsia en 4 semanas. Se incluyeron un total de 500 mujeres, identificando un punto de corte de la relación sFlt-1: PIGF de 38 con un valor predictivo importante. En un estudio de validación posterior entre 550 mujeres adicionales, una relación sFlt-1: PIGF de 38 o menos tuvo un valor predictivo negativo (es decir, sin preeclampsia en la semana siguiente) del 99,3%

(IC del 95%, 97,9 a 99,9), con una sensibilidad del 80,0% (IC del 95%, 51,9 a 95,7) y una especificidad del 78,3% (IC del 95%, 74,6 a 81,7). El valor predictivo positivo de una relación sFlt-1: PIGF superior a 38 para un diagnóstico de preeclampsia en 4 semanas fue del 36,7% (IC del 95%, 28,4 a 45,7), con una sensibilidad del 66,2% (IC del 95%, 54,0 a 77,0) y 83,1 % de especificidad (IC del 95%, 79,4 a 86,3)(14).

Una comparación directa de 2017 del método de detección de la Fetal Medicine Foundation (una combinación de factores maternos, presión arterial media, índice de pulsatilidad de la arteria uterina y PIGF) demostró superioridad con respecto a los métodos de detección recomendados actualmente por el National Institute for Health and Care Excellence y ACOG (15).

Prevención

Las estrategias para prevenir la preeclampsia se han estudiado ampliamente durante los últimos años. Actualmente, ninguna intervención ha demostrado ser inequívocamente eficaz para eliminar el riesgo de preeclampsia (5). Con respecto a las intervenciones nutricionales, la evidencia es insuficiente para demostrar la efectividad de las vitaminas C y E (16), aceite de pescado (17), suplementos de ajo (18), vitamina D (19), ácido fólico (20) o restricción de sodio (21) para reducir el riesgo de preeclampsia. Un metaanálisis de 13 ensayos (15,730 mujeres) informó una reducción significativa de la preeclampsia con suplementos de calcio, con el mayor efecto entre las mujeres con una ingesta baja de calcio inicial (22).

Investigadores han planteado la hipótesis de que un desequilibrio en el metabolismo de la prostaciclina y el tromboxano A₂, están involucrados en la patogénesis de la preeclampsia, lo que llevó a estudios iniciales de la aspirina para la prevención de la preeclampsia debido a su inhibición preferencial del tromboxano A, en dosis más bajas (23, 24). En un metaanálisis reciente de datos agregados de 45 ensayos aleatorizados, solo se observó una reducción modesta de la preeclampsia cuando se inició aspirina en dosis bajas después de las 16 semanas de embarazo (riesgo relativo RR 0.81; IC 95%, 0.66-0.99), pero se demostró una reducción más significativa de la preeclampsia con datos de severidad (RR 0.47, IC 95%, 0.26-0.83) y la restricción del crecimiento intrauterino (RR 0.56, IC 95%, 0.44-0.70) cuando se administraron dosis bajas de aspirina antes de las 16 semanas de embarazo (25). Por el contrario, en datos individuales de 31 ensayos aleatorizados, los efectos beneficiosos de la aspirina en dosis bajas fueron consistentes, independientemente de que el tratamiento se iniciará antes o después de las 16 semanas de embarazo (26).

Mujeres con alguno de los factores de alto riesgo de preeclampsia (embarazo previo con preeclampsia, embarazo múltiple, enfermedad renal, enfermedad autoinmune, diabetes mellitus e hipertensión crónica) y aquellas con más de uno de los factores de riesgo moderado (primer embarazo, edad materna de 35 años o más, índice de masa corporal mayor a 30, historia familiar de preeclampsia, características sociodemográficas y factores históricos personales) deberán recibir baja dosis de aspirina (81 mg/día) como profilaxis para preeclampsia, iniciando entre las 12 y 28 semanas de embarazo (óptimamente antes de las 16 semanas de embarazo) y continuando antes de la resolución (5).

En un reciente ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, las mujeres embarazadas con mayor riesgo de preeclampsia prematura (menos de 37 semanas de gestación) fueron asignadas al azar para recibir aspirina, en una dosis más alta (150 mg/día),

o placebo de las 11 a las 14 semanas de embarazo y hasta las 36 semanas de embarazo (11). La preeclampsia prematura se produjo en el 1.6% de los participantes en el grupo de aspirina, en comparación con el 4.3% en el grupo de placebo (Odds ratio, 0.38, IC 95%, 0.20-0.74, P = .004) (11).

Se cree que el endotelio es un objetivo principal de los mediadores generados por la placenta. El daño se ve amplificado por otros factores, como las especies reactivas de oxígeno. El óxido nítrico es un potente vasodilatador derivado del endotelio, y se ha documentado una síntesis defectuosa de óxido nítrico en la preeclampsia. El sitio principal de producción de óxido nítrico es el óxido nítrico sintasa en las células endoteliales, que utiliza L-arginina circulante como sustrato. Por tanto, la disponibilidad local de este aminoácido puede ser fundamental para los mecanismos reguladores adaptativos endoteliales que se oponen a los vasoconstrictores en la preeclampsia. Se considera que la L-arginina es un aminoácido semiesencial porque en condiciones de mayor demanda, la síntesis endógena no es suficiente para satisfacer los requisitos. Además, se ha informado que el embarazo es un estado de deficiencia relativa de arginina, impuesto por la mayor formación de óxido nítrico, apoyando la vasodilatación adaptativa del embarazo y el uso de L-arginina por parte del feto (27).

En un ensayo aleatorizado donde se asignaron 222 mujeres al grupo de placebo, 228 recibieron L-arginina más vitaminas antioxidantes y 222 recibieron vitaminas antioxidantes solas. La incidencia de preeclampsia se redujo significativamente ($\chi^2 = 19,41$; P < 0,001) en mujeres aleatorizadas a L-arginina más vitaminas antioxidantes en comparación con placebo (reducción del riesgo absoluto 0,17 (intervalo de confianza del 95%: 0,12 a 0,21). Las vitaminas antioxidantes solas mostraron un beneficio observado, pero este efecto no fue estadísticamente significativo en comparación con el placebo ($\chi^2 = 3,76$; P = 0,052; reducción del riesgo absoluto 0,07, 0,005 a 0,15). La L-arginina más vitaminas antioxidantes en comparación con las vitaminas antioxidantes solas resultó en un efecto significativo (P = 0,004; reducción del riesgo absoluto 0,09; 0,05 a 0,14). Por los hallazgos previamente mencionados, la suplementación durante el embarazo con una alimentación que contiene L-arginina y vitaminas antioxidantes redujo la incidencia de la población con alto riesgo de padecer la enfermedad (27).

Se ha sugerido el uso de metformina para la prevención de la preeclampsia. En un metaanálisis de cinco ensayos controlados aleatorizados que compararon el tratamiento con metformina (Número de 611 pacientes) con placebo y control (Número de 609 pacientes), no se encontraron diferencias en el riesgo de preeclampsia (cociente de riesgos combinado/agrupado, 0.86, IC 95%, 0.33-2.26, P = .76; $I^2 = 66\%$) (28). Debido a que la preeclampsia fue un resultado secundario en la mayoría de los estudios de este metaanálisis, el efecto de la metformina debe evaluarse mediante un estudio diseñado para evaluar la reducción de la prevalencia de la preeclampsia como criterio de valoración principal. Mientras tanto, el uso de metformina para la prevención de la preeclampsia sigue siendo de investigación, al igual que el uso de sildenafil y estatinas (29-30). Estos fármacos no se recomiendan para esta indicación fuera del contexto de los ensayos clínicos (5).

Tratamiento de los trastornos hipertensivos del embarazo

- **Resolución versus manejo expectante:** En la evaluación inicial, se debe solicitar un hemograma completo con estimación de plaquetas, creatinina sérica, LDH, AST, ALT y pruebas de proteinuria con una evaluación clínica materna y fetal integral. En el contexto

de dilemas de diagnóstico, como en la evaluación de una posible preeclampsia agregada a la hipertensión crónica, se puede realizar una prueba de ácido úrico. La evaluación fetal incluirá evaluación ultrasonográfica para estimar el peso fetal estimado y la cuantificación de líquido amniótico, de igual manera una prueba sin estrés. El manejo posterior dependerá de los resultados de la evaluación y la edad gestacional. La decisión de la resolución del embarazo debe equilibrar los riesgos maternos y fetales. La observación continua es apropiada para una mujer con un feto prematuro si tiene hipertensión gestacional o preeclampsia sin características graves. No hay ensayos controlados aleatorios en esta población, pero los datos retrospectivos sugieren que, sin características graves, el equilibrio debería estar a favor de la monitorización continua hasta el parto a las 37 0/7 semanas de gestación en ausencia de pruebas anormales antes del parto, trabajo de parto pretérmino, rotura prematura de membranas o sangrado vaginal, para el beneficio neonatal (5).

Los riesgos asociados con el manejo expectante en el período prematuro tardío incluyen el desarrollo de hipertensión, eclampsia, síndrome HELLP, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento fetal y muerte fetal; sin embargo, estos riesgos son pequeños y contrarrestados por el aumento de las tasas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, el cumplimiento respiratorio neonatal de cuidados graves y la muerte neonatal que se asociarían con el parto antes de las 37 0/7 semanas de gestación (5). En el ensayo HYPITAT, las mujeres con hipertensión gestacional y preeclampsia sin características severas después de las 36 semanas de gestación se asignaron al manejo expectante o inducción del trabajo de parto. La última opción se asoció con una reducción significativa en un material compuesto de resultados materiales adversos, incluida la preeclampsia severa de nuevo inicio, el síndrome de Hellp, la eclampsia, el edema pulmonar y el desprendimiento de placenta (RR, 0.71; IC 95%, 0.59-0.86) (31).

En las mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia sin datos de severidad se recomienda la resolución del embarazo a las 37 0/7 semanas de gestación y a las 34 0/7 semanas de gestación en pacientes con hipertensión gestacional o preeclampsia que presentan datos de severidad, posterior a la estabilización materna. La resolución del embarazo no debe retrasarse para la administración de esteroides a finales del período prematuro (5).

En mujeres con preeclampsia con datos de severidad en menos de 34 0/7 semanas de gestación, con condición materna y fetal estable, se puede considerar el manejo expectante, sin embargo, emprender un manejo expectante requiere la adherencia a los principios de toma de decisiones compartidas con discusiones sobre los riesgos y beneficios maternos y fetales, los recursos apropiados (niveles de atención) y una vigilancia constante y vigilante. Es necesario un estrecho seguimiento clínico materno y fetal, estudios de laboratorio seriados (Hemograma completo con conteo de plaquetas, enzimas hepáticas y creatinina sérica). Durante el manejo conservador, se recomienda la resolución del embarazo en cualquier momento en el caso de deterioro de la condición materna o fetal, que pueden incluir algunos de los criterios en la tabla 3. Si la resolución se indica a menos de 34 0/7 semanas de gestación, se recomienda la administración de corticosteroides para la maduración pulmonar; Sin embargo, no deberá retrasarse la resolución para exposición óptima de corticosteroides (5).

Tabla 3. Condiciones que excluyen el manejo conservador. - Colegio americano de ginecología y obstetricia

Maternas	Fetales
Presiones sanguíneas de rango severo incontrolado (presión arterial sistólica persistente de 160 mm Hg o más o presión arterial diastólica de 110 mm Hg) o medicación antihipertensiva que no responde	Prueba fetal anormal
Dolores de cabeza persistentes, refractarios al tratamiento	
Dolor epigástrico o dolor superior derecho que no responde a analgésicos repetidos	Muerte fetal
Alteraciones visuales, déficit motor o alteraciones sensoriales	
Accidente cerebrovascular, Infarto de miocardio	Feto sin expectativa de supervivencia en el momento del diagnóstico materno (por ejemplo, prematuridad extrema)
Síndrome de HELLP, Eclampsia	
Disfunción renal nueva o que empeora (creatinina sérica mayor de 1,1 mg / dL o dos veces el valor inicial)	Flujo telediastólico inverso persistente en la anomalía letal de la arteria umbilical.
Edema agudo pulmonar	
Sospecha de desprendimiento agudo de placenta o sangrado vaginal en ausencia de placenta previa	

- **Manejo intraparto:** Los dos principales objetivos del manejo de la mujer con preeclampsia durante el trabajo de parto y resolución son: 1) Prevención de convulsiones y el control de la hipertensión (5).

1) Prevención de convulsiones: La prevención de eclampsia está basada empíricamente en el concepto del tiempo de resolución, una vez que la preeclampsia ha sido diagnosticada. Existe evidencia significativa donde se comprueba la eficacia del sulfato de magnesio para prevenir convulsiones en mujeres con preeclampsia con datos de severidad y eclampsia (5). En el estudio Magpie, un ensayo aleatorizado con 10,110 participantes, la tasa de convulsiones tuvo una reducción de más de la mitad con este tratamiento. Es interesante resaltar que la reducción de la tasa de eclampsia no fue estadísticamente significativa en el subconjunto de las mujeres inscritas en los países de alto recurso del mundo occidental (32). En una subsecuente revisión sistemática donde se incluyó el estudio Magpie y otros cinco estudios, se comparó el sulfato de magnesio con placebo, donde se observó una reducción del riesgo de eclampsia (RR 0.41; IC 95%, 0.29-0.58) y reducción del riesgo de desprendimiento de placenta (RR 0.64; IC 95%, 0.50-0.83) (33).

La tasa de convulsiones en preeclampsia con datos de severidad sin profilaxis con sulfato de magnesio es cuatro veces mayor que aquellas pacientes con preeclampsia sin datos de severidad (4 en 200 versus 1 en 200). Por lo tanto, se recomienda el uso

de sulfato de magnesio como prevención y tratamiento de convulsiones en mujeres con hipertensión gestacional con datos de severidad y preeclampsia con datos de severidad o eclampsia. El rango terapéutico del sulfato de magnesio es de 4.8-9.6 mg/dL (4-8 mEq/L). Las convulsiones pueden ocurrir aún con sulfato de magnesio a niveles terapéuticos, mientras que varios ensayos que utilizaron tasas de infusión a 1 g/hora, frecuentemente se asociaron con niveles subterapéuticos, donde se observó una reducción significativa de la tasa de eclampsia y convulsiones recurrentes. El régimen preferido en los Estados Unidos es la administración intravenosa de 4-6 gramos como dosis de impregnación de 20-30 minutos, seguido de dosis de mantenimiento de 1-2 gramos/hora. Para mujeres que requieren resolución del embarazo vía abdominal, la infusión ideal deberá iniciarse antes de la cirugía, continuar durante la cirugía, y mantenerse por 24 horas en el puerperio. Para mujeres con resolución vía vaginal, la infusión se continuará por 24 horas en el puerperio. En caso de dificultades para establecer un acceso venoso, el sulfato de magnesio se podrá administrar vía intramuscular con dosis inicial de 10 gramos (5 gramos intramuscular en cada nalga), seguido de 5 gramos intramuscular cada 4 horas (5).

Los efectos adversos del sulfato de magnesio vienen en gran parte por su mecanismo de acción como relajante de músculo liso. La pérdida de reflejos patelares se observa con niveles de 9 mg/dL (7 mEq/L), depresión respiratoria con niveles de 12 mg/dL (10 mEq/L), y paro cardíaco con niveles de 30 mg/dL (25 mEq/L). El sulfato de magnesio es excretado exclusivamente por la orina, la cuantificación de esta debe ser integrada como monitoreo clínico, así como monitorización del estado respiratorio y reflejo patelar. Si la función renal se ve comprometida, los niveles de magnesio en plasma incrementarán rápidamente, lo que conlleva a un mayor riesgo de efectos adversos. En pacientes con insuficiencia renal moderada (creatinina sérica 1.0-1.5 mg/dL) u oliguria (Gasto urinario < 30 mL/hora por más de 4 horas), se administrará dosis de 4-6 gramos seguido de dosis de mantenimiento de 1 gr/hora. En casos de disfunción renal, se deberá solicitar determinación de niveles de magnesio en plasma cada 4 horas. Si los niveles en plasma exceden de 9.6 mg/dL (8 mEq/L), la infusión deberá suspenderse y se solicitará niveles de magnesio en plasma con intervalos cada 2 horas. La infusión podrá reiniciarse a una tasa baja cuando los niveles de magnesio se encuentran menores a 8.4 mg/dL (7 mEq/L). Las pacientes con riesgo de depresión respiratoria podrán requerir intubación traqueal y corrección emergente con gluconato de calcio solución 10%, 10 mL intravenoso por 3 minutos, aunado con furosemida intravenoso para acelerar la tasa de excreción urinaria (5).

- 2) **Control de la hipertensión:** Los objetivos del manejo de la hipertensión severa son: prevenir la insuficiencia cardiaca congestiva, infarto agudo al miocardio, lesión e insuficiencia renal y el evento cerebral vascular isquémico o hemorrágico. El tratamiento antihipertensivo se deberá iniciar lo más pronto posible en la hipertensión severa de inicio agudo (presión sistólica mayor o igual a 160 mmHg o presión diastólica mayor o igual a 110 mmHg, o ambas) que es confirmada como persistente (15 minutos o más). La literatura disponible recomienda la administración de medicamentos antihipertensivos en un tiempo de 30-60 minutos. Sin embargo, es recomendable la administración oportuna de antihipertensivos posterior a los criterios de hipertensión con datos de severidad de inicio agudo. Los tres medicamentos más comúnmente utilizados son: Hidralazina, labetalol y nifedipino oral (5).

En una revisión Cochrane donde se incluyeron 3,573 mujeres, no se encontraron diferencias significativas en la eficacia y seguridad entre hidralazina y labetalol o entre hidralazina y bloqueadores de canales de calcio (34). En la tabla 4 se presentan los principales antihipertensivos recomendados por el colegio americano de ginecología y obstetricia (5).

Tabla 4. Agentes antihipertensivos usados para el control urgente de la presión arterial en el embarazo. - Colegio americano de ginecología y obstetricia

Medicamento	Dosis	Comentarios	Inicio de acción
Labetalol	10-20 mg IV, seguidos 20-80 mg cada 10-30 minutos con una dosis máxima acumulada de 300 mg; o infusión continua 1-2 mg/min IV	Taquicardia es menos común con menos efectos adversos. Evitar en mujeres con asma, enfermedad miocárdica preexistente, función cardíaca descompensada y bloqueo del corazón y bradicardia	1-2 minutos
Hidralazina	5 mg IV o IM, seguido 5-10 mg IV cada 20-40 minutos con una dosis máxima acumulada de 20 mg; o infusión continua de 0.5-10 mg/hora	Dosis más alta o frecuente asociada con la hipotensión materna, cefalea y trazo anormal de la frecuencia cardíaca fetal; Puede ser más común que otros agentes	10-20 minutos
Nifedipino (Liberación inmediata)	10-20 mg oral, repitiendo en 20 minutos si es necesario; seguido 10-20 mg cada 2-6 horas; Dosis máxima diaria de 180 mg	Se puede observar la taquicardia refleja y cefalea.	5-10 minutos
Abreviaciones: IM, intramuscular; IV, intravenoso			

Vía de resolución

La vía de resolución en mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia (con o sin datos de severidad) debe determinarse por consideraciones obstétricas de rutina. La decisión de realizar una cesárea debe ser individualizada, basado en la probabilidad anticipada de resolución vaginal y en la naturaleza y progresión del estado de la enfermedad (5).

Tratamiento del Síndrome de HELLP

El curso clínico del síndrome HELLP a menudo se caracteriza por un deterioro progresivo y en ocasiones repentino de la condición materna y fetal. Teniendo en cuenta la gravedad de esta entidad, con mayores tasas de morbilidad y mortalidad materna, muchos autores han concluido que las mujeres con síndrome HELLP deberán finalizar el embarazo

independientemente de su edad gestacional. Debido a que el manejo de pacientes con síndrome HELLP requiere la disponibilidad de unidades de cuidados intensivos neonatales y obstétricos y personal con experiencia especial, los pacientes con síndrome HELLP que están alejados del término deben recibir atención en un centro de atención terciaria (5).

Se ha planteado la hipótesis de que el efecto antiinflamatorio y los efectos inmunosupresores de los corticosteroides pueden modificar algunas de las características proinflamatorias de la preeclampsia con datos de severidad y afectar favorablemente el curso clínico. Se han realizado varios ensayos controlados aleatorios de tratamiento con corticosteroides en dosis altas para la estabilización del síndrome HELLP antes o después del parto (5). El uso de corticoides en el tratamiento del síndrome HELLP en comparación con placebo o ningún tratamiento se revisó en una revisión sistemática de la base de datos Cochrane, que incluyó 11 ensayos aleatorizados (550 mujeres) (35). No hubo diferencia en el riesgo de muerte materna, morbilidad materna, o muerte perinatal o infantil. El único efecto del tratamiento en los resultados individuales fue un mejor recuento de plaquetas (diferencia de medias estandarizada ISMD 0,67: 95% CL 0,24-1,10). Los autores concluyeron que la evidencia es insuficiente para apoyar el uso de corticosteroides para la atenuación del proceso de la enfermedad en el síndrome HELLP (35).

Complicaciones cardiovasculares

Las mujeres con antecedente de preeclampsia siguen teniendo un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular en años posteriores. Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han vinculado la preeclampsia con un riesgo de enfermedad cardiovascular (Hipertensión, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva), eventos cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica, y mortalidad cardiovascular en la vida subsecuente, con una duplicación estimada de riesgo comparada con las mujeres sin preeclampsia. Un análisis revela una relación graduada entre la preeclampsia con datos de severidad o eclampsia y el riesgo de enfermedad cardíaca (Leve: RR 2.0, IC 95%, 1.83-2.19, moderada: RR 2.99, IC 95%, 2.51-3.58, severa: RR 5.36, IC 95%, 3.96-7.27, $P = <.0001$) (36). La evidencia más reciente sugiere que todos los trastornos hipertensivos del embarazo se encuentran asociados con posterior enfermedad cardiovascular con aproximadamente duplicando la tasa de incidencia de enfermedad cardiovascular y una tasa de cinco veces mayor de hipertensión (5).

Los mecanismos que explican el riesgo incrementado de la enfermedad cardiovascular en mujeres con antecedente de preeclampsia aún no están bien comprendidos, pero la disfunción endotelial, que se encuentra vinculada con la aterosclerosis, persiste en mujeres con antecedente de preeclampsia muchos años posteriores del embarazo afectado. Aún no está claro si los cambios cardiovasculares asociados con la preeclampsia durante el embarazo ocasionan una remodelación cardiovascular aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular futura o si la preeclampsia es una manifestación de un mayor riesgo subyacente de enfermedad cardiovascular (Un riesgo genético-ambiental, interacción de factores como hiperlipidemia, obesidad, diabetes mellitus, o enfermedad renal) que predisponen a un mujer para desarrollar preeclampsia durante el embarazo y enfermedades cardiovasculares más tarde en la vida futura. Estrategias preventivas deberán ser consideradas dentro de la atención médica con seguimiento a largo plazo y modificaciones del estilo de vida (5).

Planteamiento del problema

La preeclampsia es un problema a nivel mundial. Según los datos la preeclampsia afecta el 2-10% de los embarazos a nivel mundial siendo la principal causa de muerte materna. Esta enfermedad es responsable del 20% de admisiones a la unidad de cuidados intensivos neonatales por parto prematuro. En un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud, los trastornos hipertensivos son responsables del 22% de la mortalidad materna en América Latina, 16% en África y 12% en Asia (37)

La Organización Mundial de la Salud reconoce 6 grupos de riesgo para hipertensión arterial: Obesos, negros, alcohólicos, diabéticos, ancianos y embarazadas (38). Las embarazadas son un grupo de población vulnerable afectado por esta complicación a los cuales se les debe de tener exclusivo cuidado ya que además de velar a la embarazada, se vela de otro ser que crece en su interior, es decir, son dos vidas en compromiso (37).

Justificación

Los trastornos hipertensivos del embarazo repercuten a nivel socioeconómico en la embarazadas y familiares, además de ser causal de repercusiones sobre la madre y el recién nacido, siendo motivo de hospitalizaciones prolongadas y remuneraciones elevadas para la familia, establecimientos de salud y el sistema de salud del país (39).

Tomando en cuenta que el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes es un centro de referencia a nivel nacional e internacional, se considera de suma importancia determinar la prevalencia de los trastornos hipertensivos del embarazo sabiendo la elevada morbimortalidad materno-fetal que acarrea dicha enfermedad obstétrica, pudiendo brindar información actualizada para que se puedan implementar políticas públicas en la prevención de la enfermedad, manejo inmediato y control prenatal favoreciendo la población vulnerable.

Objetivo General

Determinar la prevalencia de los trastornos hipertensivos del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes del año 2017-2019.

Objetivos Específicos

Describir los tipos de trastornos hipertensivos del embarazo diagnosticados en las embarazadas que acuden al Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes del año 2017-2019.

Señalar la vía de resolución de los trastornos hipertensivos de las embarazadas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes del año 2017-2019.

Describir los medicamentos utilizados para la prevención de los trastornos hipertensivos del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes del año 2017-2019.

Señalar los desenlaces perinatales adversos en las embarazadas con trastornos hipertensivos en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes del año 2017-2019.

Metodología

Tipo de Estudio: Se realizó un estudio descriptivo transversal retrospectivo, en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes de tercer nivel de atención en la Delegación Miguel Hidalgo, Ciudad de México, México.

Población de estudio: Se incluyeron 650 expedientes electrónicos, de pacientes entre 13 y 48 años con embarazo confirmado y diagnóstico de trastornos hipertensivos del embarazo de enero de 2017 a diciembre de 2019.

Criterios de Inclusión: Se incluyeron los expedientes electrónicos de embarazadas con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia con o sin datos de severidad, preeclampsia agregada, síndrome de hellp o eclampsia usando los criterios diagnósticos señalados por el colegio americano de ginecología y obstetricia (ACOG).

Criterios de eliminación: Se excluyeron los expedientes electrónicos con información incompleta.

Finalmente se seleccionaron 570 expedientes para el estudio, en donde se analizaron sus variables demográficas, así como: Escolaridad, peso e IMC pregestacional, gestaciones previas y su resolución, si el embarazo fue espontáneo o con técnicas de reproducción asistida, edad gestacional al ingreso y de resolución del embarazo. Antecedentes Ginecológicos (Miomatosis uterina), trastornos hipertensivos del embarazo previos, Hipertensión Arterial sistémica Crónica, enfermedades autoinmunes o problemas endocrinológicos. Si presentaba embarazo múltiple, restricción del crecimiento Intrauterino. Además, se reportó el tipo de tratamiento empleado como preventivo de preeclampsia y semanas de inicio de este. Se documentó el tipo de tratamiento indicado a la paciente, así como el empleo de esquemas de madurez pulmonar y/o de neuroprotección, vía de resolución empleada en el embarazo, así como las complicaciones maternas y fetales.

Las variables se describieron mediante promedios y desviaciones estándar (DE), las variables nominales mediante tablas de frecuencia. Las asociaciones entre variables nominales se determinaron empleando la prueba de X^2 , y entre variables razón y nominales con pruebas t, o análisis de varianza según sea el caso. Todos los análisis de estadística inferencial se efectuaron con un nivel de confianza $\alpha = 0,05$. Las bases de datos se elaboraron empleando el programa Excel (Microsoft corporation), y los análisis estadísticos se efectuaron empleando el programa SPSS versión 20.0 para Windows 10 (SPSS Inc.).

La presente investigación se acoge a todas las normas de ley que sobre aspectos éticos de las investigaciones en ciencias de la salud existen en México. No se recolectó ninguna

información que permita la identificación de los participantes en el estudio. El expediente electrónico se manipuló bajo todas las normas de ley existentes en México sobre el tema.

Resultados

Se estudiaron un total de 650 expedientes electrónicos de los cuales se eliminaron 80 expedientes por tener información incompleta quedando 570. El rango de edad de las pacientes fue de 13 a 48 años con una edad media de 30.05 años (DE de 7.36). Se determinó la escolaridad de las participantes (Tabla 5) observando 4 (0.7%) analfabetas, 40 (7%) con educación primaria, 176 (30.9%) secundaria, 248 (43.5%) bachillerato, 93 (16.3%) licenciatura y 9 (1.6%) posgrado. El peso promedio de las pacientes fue de 72.1046 kg, reportando IMC mínimo de 15.82 kg, máximo de 59.81 kg con un IMC medio de 29.02 kg (DE de 5.79).

Tabla 5.- Escolaridad en las pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología. 2017-2019.

	Frecuencia (n= 570)	Porcentaje (%)
Analfabeta	4	0,7
Primaria	40	7,0
Secundaria	176	30,9
Bachillerato	248	43,5
Licenciatura	93	16,3
Posgrado	9	1,6
Total	570	100,0

Además, se observó IMC por frecuencia (Tabla 6) identificando 137 (24%) con IMC normal, 193 (33.68%) sobrepeso, 233 (40.9%) con obesidad y 7 (1.22%) con peso bajo.

Tabla 6.- Índice de Masa Corporal en las pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología. 2017-2019.

	Frecuencia (n= 570)	Porcentaje (%)
Peso bajo <18.5	7	1,2
Normal 18.5-24.99	137	24,0
Sobrepeso 25-29.99	193	33,9
Obesidad >30	233	40,9
Total	570	100,0

En la Tabla 7 se observa que el 97.54% de las pacientes lograron un embarazo espontáneo, mientras que el 2.45% lograron el embarazo con técnicas de reproducción asistida. Se

documentó que 50 pacientes (8.77%) presentaban miomatosis uterina, de las cuales, 8 (16%) presentaron hemorragia obstétrica y 6 (12%) hipotonía transitoria.

Tabla 7.- Antecedentes Obstétricos de pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología. 2017-2019.

	Frecuencia (n= 570)	Porcentaje (%)
Embarazo Logrado Espontáneo	556	97,5
Embarazo Logrado por Técnicas de Reproducción Asistida	14	2,5
Antecedente de Miomatosis Uterina	50	8,8

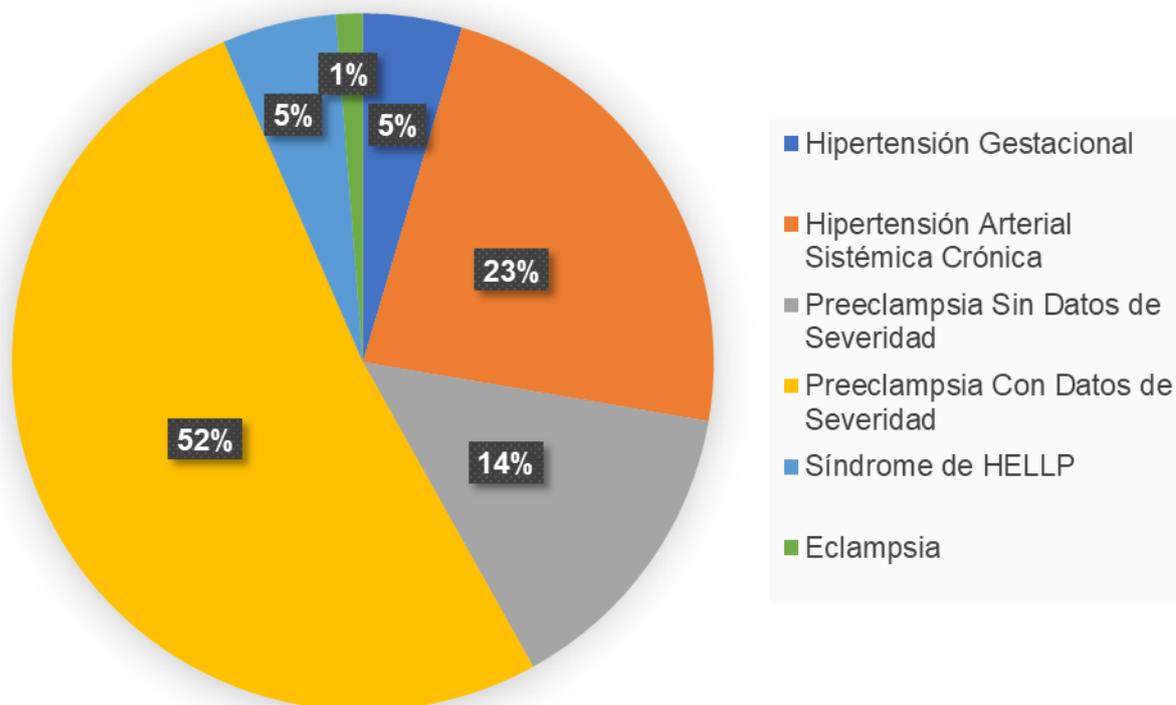
En la Tabla 8 observamos que las semanas de gestación de ingreso al instituto tuvieron una media de 22.14 semanas (DE 8.38) y de resolución del embarazo un mínimo de 21.30 semanas, máximo de 41 semanas y media de 35.13 semanas (DE 3.85).

Tabla 8.- Estadística descriptiva de pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología. 2017-2019.

	Media	Desviación estándar
Edad	30,0561	7,36116
Peso	72,1046	16,26896
Talla	1,5737	0,06485
IMC	29,0293	5,79674
Gestaciones	2,1228	1,31732
Semanas de Edad Gestacional al Ingreso	22,1433	8,38122
Semanas de Interrupción del Embarazo	35,1351	3,85797
Esquema de Maduración Pulmonar	30,1756	2,37588
Sangrado	531,24	429,411

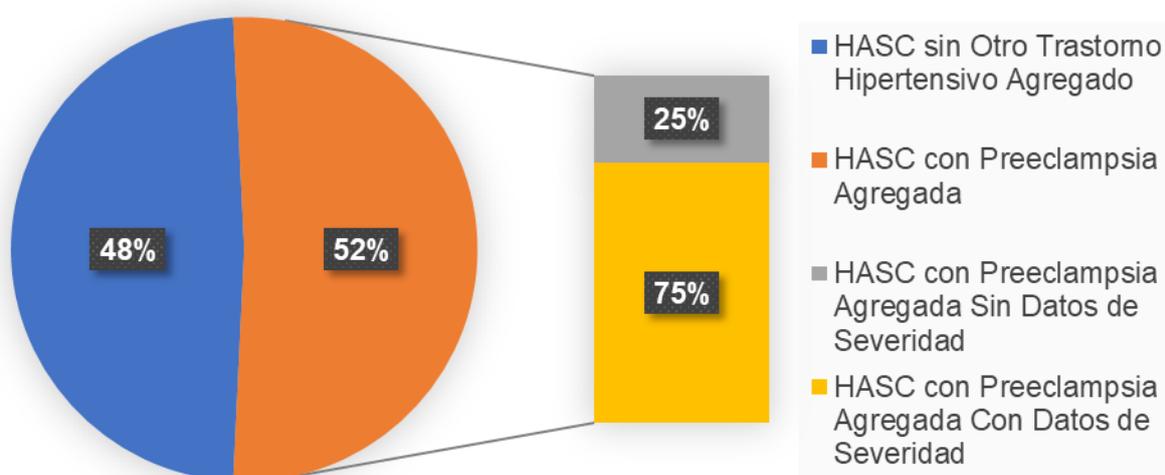
En la gráfica 1, del total de pacientes (570), se reportaron 132 (23.15%) con hipertensión arterial sistémica crónica, 26 (4.6%) hipertensión gestacional, 81 (14.2%) preeclampsia sin datos de severidad, 294 (51.57%) preeclampsia con datos de severidad, 30 (5.3%) síndrome de HELLP y 7 (1.2%) pacientes presentaron eclampsia.

Gráfica 1.- Prevalencia de los trastornos hipertensivos del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología. 2017-2019.

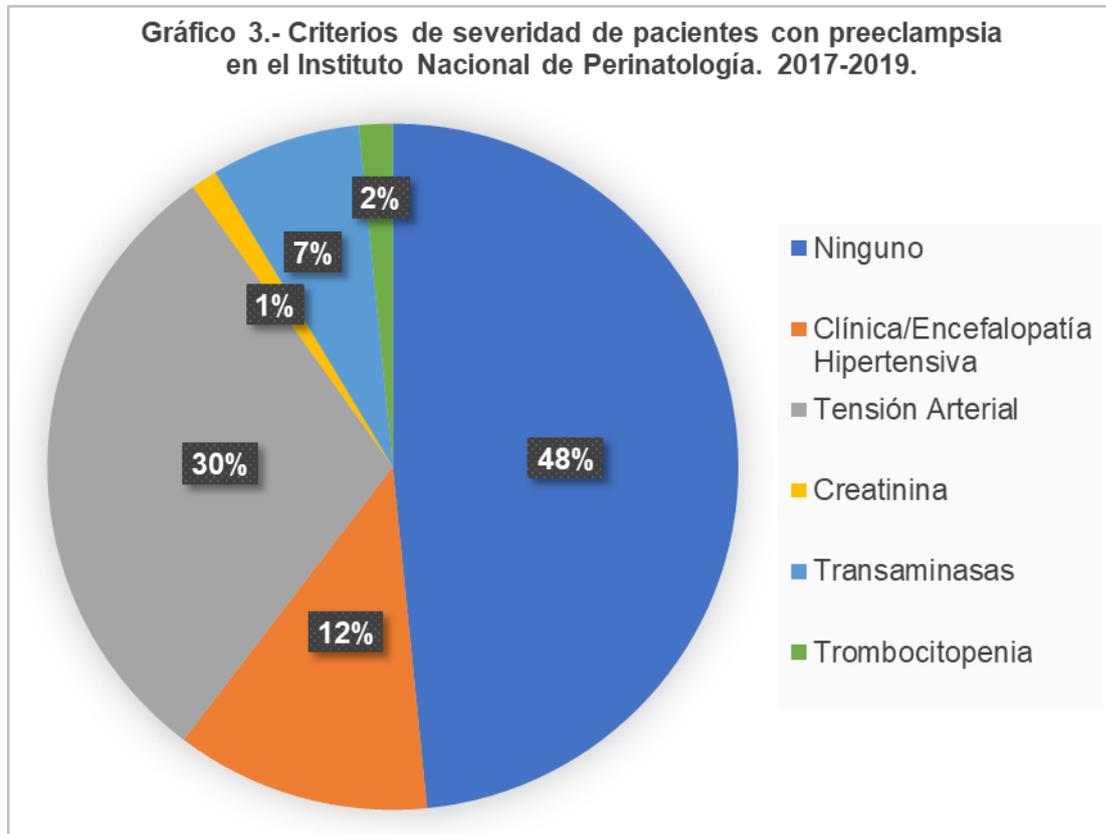


En la gráfica 2, de las 132 pacientes que presentaron hipertensión arterial sistémica crónica, se determinaron que 64 (48.48%) permanecieron como hipertensión arterial sistémica crónica sin otro trastorno hipertensivo agregado, mientras que, 68 (51.51%) presentaron hipertensión crónica con preeclampsia agregada, de las cuáles 17 (25%) presentaron sin datos de severidad y 51 (75%) con datos de severidad.

Gráfica 2.- Prevalencia de Pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica Crónica en el Instituto Nacional de Perinatología. 2017-2019



En la gráfica 3, se reportan los criterios de severidad que presentaron las pacientes con preeclampsia: 170 (29.8%) por cifras tensionales, 68 (11.9%) por clínica de encefalopatía hipertensiva, 40 (7.0%) por transaminasas elevadas, 9 (1.6%) por trombocitopenia y 7 (1.2%) por creatinina elevada.



En la Tabla 9, se observan los factores de riesgo de preeclampsia, en donde, 132 (23.15%) tuvieron antecedente de hipertensión arterial sistémica crónica, 86 (15.1%) presentaron antecedente de preeclampsia, 19 (3.3%) síndrome anticuerpo antifosfolípido, 79 (13.85%) diabetes, de las cuáles, 10 (1.8%) diabéticas tipo I, 35 (6.1%) diabéticas tipo II y 34 (6%) diabéticas gestacionales. Además, 72 (12.6%) presentaron hipotiroidismo, 42 (7.36%) embarazos múltiples, 62 (10.87%) enfermedades renales y 146 (25.6%) presentaron restricción del crecimiento intrauterino.

Tabla 9.- Factores de riesgo que presentaron las pacientes con preeclampsia en el Instituto Nacional de Perinatología. 2017-2019.

	Frecuencia (n= 570)	Porcentaje (%)
RCIU	146	25,6
Hipertensión Arterial Sistémica Crónica	132	23,15
Antecedente de Preeclampsia	86	15,1
Hipotiroidismo	72	12,6
Enfermedad Renal	62	10,9

Embarazo Múltiple	42	7,4
Diabetes Tipo II	35	6,1
Diabetes Gestacional	34	6,0
Síndrome Anticuerpo Antifosfolípido	19	3,3
Diabetes Tipo I	10	1,8
Total	570	100,0

En la Tabla 10, se reportan los fármacos utilizados para la prevención de preeclampsia, identificando a 132 (23.15%) quienes recibieron ácido acetil salicílico con inicio mínimo a las 8 semanas de gestación, máximo a las 28 semanas con un inicio promedio de 16.41 semanas (DE de 4.20). Del total de pacientes quienes recibieron ácido acetil salicílico, solo 68 (51.51%) presentaron preeclampsia agregada, mientras que, 64 (48.48%) permanecieron como hipertensión arterial sistémica crónica sin otro trastorno hipertensivo agregado. Además, 102 (17.89%) pacientes recibieron vitamina D, de las cuáles 47 (46.07%) presentaron preeclampsia agregada, mientras que, 55 (53.92%) permanecieron con hipertensión arterial sistémica crónica sin otro trastorno hipertensivo agregado; De las 114 pacientes quienes recibieron calcio, 58 (50.87%) presentaron preeclampsia y 56 (49.12%) continuaron con hipertensión arterial sistémica crónica. Finalmente, 42 pacientes recibieron L-arginina, de las cuáles, 9 (21.42%) presentaron preeclampsia agregada, mientras que, 33 (78.57%) permanecieron con hipertensión arterial sistémica crónica sin otro trastorno hipertensivo agregado.

Tabla 10.- Medicamentos utilizados para la prevención de preeclampsia en el Instituto Nacional de Perinatología. 2017-2019.

	Frecuencia (n= 570)	Porcentaje (%)
AAS	132	23,15
Calcio	114	20,0
Vitamina D	102	18,0
L-Arginina	42	7,4

En la Tabla 11, se observan el tratamiento que recibieron las pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo, en donde, 461 (80.9%) recibieron alfametildopa, 417 (73.3%) calcio antagonista con nifedipino de acción prolongada, 226 (39.7%) calcio antagonista con nifedipino de acción rápida, 50 (8.8%) con hidralazina y 391 (68.7%) recibieron esquema de sulfato de magnesio como neuroprotección materna y/o tratamiento de eclampsia. Además, de las 570 pacientes, sólo 162 (28.42%) recibieron esquema de maduración pulmonar, de las cuáles 156 (27.36%) recibieron esquema de betametasona 12 mg intramuscular (dos dosis) y 6 (1.05%) recibieron esquema de dexametasona 6 mg (cuatro dosis).

Tabla 11.- Medicamentos utilizados para el manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología. 2017-2019.

	Frecuencia (n= 570)	Porcentaje (%)
Alfametildopa	461	80,9
Calcio Antagonista de Liberación Prolongada	417	73,3
Calcio Antagonista de Liberación Rápida	226	39,7
Hidralazina	50	8,8
Sulfato de Magnesio	391	68,7

En la Tabla 12, se observan las vías de resolución del embarazo, determinando a 91 (16%) pacientes vía parto eutócico, 469 (82.2%) vía cesárea y 10 (1.8%) vía parto instrumentado/forceps. Dentro de las principales causas de resolución vía abdominal fue 134 (23.50%) preeclampsia con datos de severidad, 70 (12.28%) restricción del crecimiento intrauterino, 54 (9.47%) baja reserva fetal, 30 (5.26%) electiva, 28 (4.91%) iterativa y 25 (4.38%) por embarazo gemelar. También se reportaron 3 (0.52%) acretismos placentarios, 7 (1.22%) desprendimientos de placenta normo inserta. Finalmente, se determinaron las complicaciones durante los procedimientos quirúrgicos, donde se identificaron 50 (8.77%) hemorragias obstétricas, 36 (6.31%) hipotonías transitorias, 16 (2.80%) desgarros de comisura uterina y 1 (0.17%) histerectomía obstétrica. El sangrado mínimo reportado fue de 200 ml, máximo de 4,500 ml y medio de 531.24 ml (DE 429.41); Del total de pacientes, sólo 215 (37.7%) tuvieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos críticos. Dentro de las complicaciones reportadas, se determinaron 9 (1.57%) infecciones de herida quirúrgica y 5 (0.87%) endometritis.

Tabla 12.- Vías de resolución e indicaciones y hallazgos durante los procedimientos quirúrgicos en el Instituto Nacional de Perinatología. 2017-2019.

	Frecuencia (n= 570)	Porcentaje (%)
Vía de Resolución por Cesárea	469	82,3
Vía de Resolución por Parto	91	16,0
Vía de Resolución por Parto Instrumentado	10	1,8
Indicación de Resolución por Baja Reserva Fetal	54	8,8
Indicación de Resolución por Electiva	30	4,9
Indicación de Resolución por Iterativa	28	4,6
Indicación de Resolución por Embarazo Múltiple	25	4,38
Indicación de Resolución por Preeclampsia con Datos de Severidad	134	21,9
Indicación de Resolución por RCIU	70	11,4
Acretismo Placentario	3	0,5
Desprendimiento de Placenta Normo Inserta	7	1,22
Hemorragia Obstétrica	50	8,8

De 570 pacientes embarazadas, se obtuvieron un total de 612 recién nacidos, de los cuales el peso mínimo registrado fue de 320 gr, máximo de 4,600 gr, promedio de 223.28 gr (DE 851.58), una talla promedio fue de 44.54 cm (DE 5.62), silverman anderson medio fue de 1.62 (DE 1.51) y el tiempo de estancia medio en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) fue de 4.70 días (DE 15.18) donde se ingresaron un total de 81 (13.23%) recién nacidos, como se observa en la Tabla 13.

Tabla 13.- Estadística descriptiva de los recién nacidos atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología. 2017-2019.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Peso	612	320,0	4,600	2223,28	851,58
Talla	612	23,0	55,00	44,54	5,62
Silverman Anderson	612	0,0	9,0	1,62	1,51
Tiempo Estancia UCIN	612	0,0	109,0	4,70	15,18

En la Tabla 14, se documentó el APGAR al minuto y a los cinco minutos: Al minuto 36 (6.07%) < 3 puntos, 102 (17.20%) 4-6 puntos y 455 (76.72%) > 7 puntos, a los 5 minutos 6 (1.01%) < 3 puntos, 14 (2.36%) 4-6 puntos y 573 (96.62%) > 7 puntos.

Tabla 14.- Resultados de APGAR al minuto-cinco minutos en Recién Nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología. 2017-2019.

	Frecuencia (n= 593)	Porcentaje (%)
APGAR al Minuto < 3 puntos	36	6,07
APGAR al Minuto 4-6 puntos	102	17,20
APGAR al Minuto > 7 puntos	455	76,72
APGAR a los Cinco Minutos < 3 puntos	6	1,01
APGAR a los Cinco Minutos 4-6 puntos	14	2,36
APGAR a los Cinco Minutos > 7 puntos	573	96,62

Finalmente, en la Tabla 15, se observan los desenlaces perinatales, en donde, se determinaron un total de 584 (95.3%) recién nacidos vivos, 27 (4.4%) muertes fetales y 1 (0.2%) traslado. Del total de recién nacidos, se identificaron 309 (50.4%) masculinos, 303 (49.4%) femeninos. Del total de recién nacidos, se reportaron 17 (2.77%) enfermedad de membrana hialina, 13 (2.12%) asfixias neonatales, 10 (1.6%) sepsis neonatal, 8 (1.30%) hemorragias intraventriculares, 8 (1.30%) enterocolitis necrotizante y 27 (4.41%) muertes neonatales.

Tabla 15.- Resultados Perinatales en el Instituto Nacional de Perinatología. 2017-2019.

	Frecuencia (n= 612)	Porcentaje (%)
Sexo Femenino	303	49,4
Sexo Masculino	309	50,4
Asfixia Neonatal	13	2,1
Enfermedad de Membrana Hialina	17	2,8
Sepsis Neonatal	10	1,6
Enterocolitis Necrotizante	8	1,3
Hemorragia Intraventricular	8	1,3
Ingreso a UCIN	81	13,2
Traslado	1	0,2
Muerte Fetal	27	4,4

Discusión

El estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (Ciudad de México), permite observar los distintos resultados en mujeres embarazadas que cursaron con trastornos hipertensivos durante la gestación, en una población total aceptada de 570 expedientes electrónicos de mujeres atendidas. Se identificó hipertensión arterial sistémica crónica en 23.15% de las pacientes, de las cuáles, 48.48% permanecieron como hipertensión arterial sistémica crónica sin otro trastorno hipertensivo agregado, mientras que, 51.51% presentaron hipertensión crónica con preeclampsia agregada, en donde, llama la atención que el 75% de éstas mismas pacientes presentaron datos de severidad, dado a este hallazgo de descontrol hipertensivo, se deberá dar tratamiento profiláctico a todas las pacientes con hipertensión arterial sistémica crónica, así como un seguimiento más estrecho y monitorización de cifras tensionales. Además, se identificó hipertensión gestacional en 4.6% pacientes, 14.2% preeclampsia sin datos de severidad, 51.57% preeclampsia con datos de severidad, 5.3% síndrome de HELLP y 1.2% eclampsias.

Los criterios diagnósticos de preeclampsia con datos de severidad han cambiado con el tiempo de acuerdo con el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, siendo modificados por última vez en el año 2013 (40). Llama la atención que, en nuestro Instituto, el criterio diagnóstico con mayor prevalencia fue la cifra tensional en un 29.8%, seguido de clínica de encefalopatía hipertensiva en un 11.9%, transaminasas elevadas 7.0%, trombocitopenia 1.6% y creatinina elevada en un 1.2%. No se identificó ninguna paciente con edema pulmonar como criterio diagnóstico. En este grupo de estudio, se observó una mayor prevalencia en la escolaridad nivel bachillerato en un 43.5%, esto también se encuentra relacionado con la información obtenida en la literatura, en donde se menciona un menor nivel escolar como factor de riesgo para desarrollar formas graves de la enfermedad (41).

En nuestro estudio se determinaron los factores de riesgo descritos en la literatura (8), donde se observó 25.6% con restricción del crecimiento intrauterino, 23.15% con antecedente de hipertensión arterial sistémica crónica, 15.1% con antecedente de preeclampsia, 12.6% con hipotiroidismo, 10.87% con enfermedades renales, 7.36% con embarazos múltiples, 6.1% con diabetes tipo II, 6% con diabetes gestacional, (3.3% con síndrome anticuerpo antifosfolípido, 2.45% con embarazo por técnicas de reproducción asistida y 1.8% con diabetes tipo I. Llama la atención, que en un 40.9% de las pacientes presentaron obesidad pregestacional, lo que hace hincapié en mejorar el control prenatal para disminuir factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.

De los medicamentos utilizados en nuestro Instituto para la prevención de preeclampsia, se observó una menor prevalencia de preeclampsia con la utilización de L-arginina, reportado en un 21.42%, seguido de 46.07% con vitamina D, 50.87% con calcio y 51.51% con ácido acetil salicílico. A pesar de los resultados, falta un proceso de homologación en los medicamentos utilizados para la prevención de preeclampsia, ya que en nuestro estudio no se recibió la misma cantidad de medicamentos preventivos, esto con la finalidad de futuros estudios.

De acuerdo con el colegio americano de ginecología y obstetricia, los medicamentos mayormente utilizados en el manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo incluyen alfametildopa, nifedipino e hidralazina (5). En nuestro Instituto el medicamento más utilizado fue alfametildopa en un 80.9%, seguido de 73.3% con calcio antagonista de liberación prolongada, 39.7% con calcio antagonista de liberación rápida y 8.8% con hidralazina. El medicamento más utilizado para el manejo de la eclampsia y prevención de convulsiones es el sulfato de magnesio (5), en el Instituto se reportó la utilización de este medicamento en un 68.7%.

La preeclampsia, como trastorno hipertensivo del embarazo no es una indicación de cesárea per se (5). En nuestro estudio, se reportó la vía de resolución del embarazo en un 82.2% para cesárea, 16% parto eutócico y 1.8% parto instrumentado. Estos hallazgos son de gran impacto, ya que, los trastornos hipertensivos están aumentando la tasa de cesárea. Las mujeres con preeclampsia tienen un mayor riesgo de hemorragia postparto hasta en 1,53 veces (OR 1.53, IC 95%, 1.46-1.60), por lo que los clínicos deben ser conscientes de esto y utilizar este conocimiento en la gestión de la preeclampsia y el tercer periodo del trabajo de parto para alcanzar el quinto objetivo de desarrollo del milenio de reducir las tasas de mortalidad materna (42). En nuestro Instituto, del total de pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo, se identificaron 8.77% hemorragias obstétricas, 6.31% hipotonías transitorias y 0.17% histerectomía obstétrica.

En cuanto a los resultados perinatales, del total de 612 recién nacidos, se reportó una mayor prevalencia para el sexo masculino en un 50.4%. Además, se observó una mayor prevalencia de APGAR al minuto de 76.72% para > 7 puntos y APGAR a los cinco minutos de 96.62% para > 7 puntos. Dentro de las complicaciones perinatales reportadas, se ingresaron 13.23% a la unidad de cuidados intensivos neonatales, reportando la enfermedad de membrana hialina como la complicación más frecuente en un 2.77%, seguido de asfixia neonatal 2.12%, sepsis neonatal 1.6%, enterocolitis necrotizante 1.3% y hemorragia intraventricular en un 1.3%. Finalmente se reportó la muerte neonatal en un 4.41%. Estos hallazgos relacionan los

trastornos hipertensivos del embarazo y un estado fetal insatisfactorio, estableciendo una correlación entre la morbi-mortalidad neonatal, severidad del cuadro y parámetros perinatales.

En este estudio no se encontraron casos de morbi-mortalidad materna, en comparación con datos de mortalidad en México en donde la preeclampsia determina un rol fundamental como patología del embarazo siendo la principal causa de muerte materna y morbimortalidad perinatal en el país (6,7). Para el control de los trastornos hipertensivos del embarazo es necesario tener en cuenta los factores de riesgo asociados para poder prevenirla. En esto está implicado la Secretaría de Salud y los organismos del estado.

Conclusión

Los trastornos hipertensivos del embarazo representan una de las causas principales de morbilidad y mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. En nuestro Instituto representa una alta prevalencia, de las cuales un alto porcentaje se presenta como preeclampsia con datos de severidad y en menor cantidad las formas graves de la enfermedad, síndrome de HELLP y eclampsia, esto gracias a que se dispone de un equipo multidisciplinario con años de experiencia en la prevención, identificación y manejo de la enfermedad.

A pesar de todas las medidas preventivas realizadas en nuestro instituto, hace falta un proceso de homologación en los medicamentos utilizados para la prevención de preeclampsia por parte de los gineco-obstetras, esto debido a que no se reciben la misma cantidad de medicamentos preventivos, esto con la finalidad de valorar la efectividad de estos. Actualmente se sabe que los trastornos hipertensivos no son una indicación para resolución del embarazo vía cesárea, sin embargo, se ha visto un aumento en la tasa de cesárea; En nuestro instituto se observó una mayor prevalencia en la resolución del embarazo vía cesárea, por lo que los gineco-obstetras deberán disminuir la tasa de cesárea, ofreciendo la vía de resolución vaginal de acuerdo con las condiciones obstétricas.

Se considera de vital importancia reafirmar el papel que desempeñamos como gineco-obstetras como responsables en la identificación oportuna de los casos para disminuir las complicaciones que se dan en el binomio materno fetal, permitiendo anticiparnos al daño a través de acciones preventivas, siguiendo las guías clínicas de atención nacional o internacional de la embarazada para hacer detecciones y tratamientos oportunos con la finalidad de evitar futuras complicaciones maternas y fetales.

Bibliografía

1. Beltran AJ, Wu J, Laurent O. Associations of Meteorology with Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review of Preeclampsia, Preterm Birth and Birth Weight. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014; 11: 91 – 172.
2. Green P. Update in the Diagnosis and Management of Hypertensive Disorders in Pregnancy! In: (ACOG) TACoOaG, ed: Michigan Section SNOW Meeting 2014. Available from: URL: <http://www.acog.org/-/media/Sections/MI/2014-Snow-Meeting/Syllabus-material/020114-4-PGreen-HTN-Preg.pdf> (Accessed Date: 2015/03/18)
3. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2009; 33: 130 – 137.

4. Steegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pinjnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376:631-44.
5. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2020;135(6):1492-1495.
6. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. Organización Mundial de la Salud. 2014: 1-48.
7. Dirección General de Epidemiología. Informes semanales para la vigilancia epidemiológica de muertes maternas 2019. Consultado el 15 de diciembre de 2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/521458/MM_2019_SE52.pdf
8. Bartsch E, Medcalf K, Park A, Ray J. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;i1753.
9. Crossen JS, Morris RK, Ter Riet G, et al. Use of uterine artery doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*, 2008; 178:701-11.
10. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*, 2009;53: 812-8.
11. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017; 377: 613-22.
12. Park H, Shim S, Cha D. Combined Screening for Early Detection of Pre-Eclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(8):17952-17974.
13. Park, H.J.; Kim, S.H.; Jung, Y.W.; Shim, S.S.; Kim, J.Y.; Cho, Y.K.; Farina, A.; Zanello, M.; Lee, K.J.; Cha, D.H. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset pre-eclampsia in low-risk pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014, 14, 35.
14. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff A, Sennström M et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(1):13-22
15. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:756–760.
16. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Anti-oxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Data-base of systematic Reviews* 2008, issue 1. Art. No.: CD004227.
17. Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ, Quinlivan J, Gibson RA, Makrides M. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am J Clin Nutr*. 2012;95: 1378-84.
18. Meher S, Duley L. Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Issue 3. Art. No.: CD006065.
19. Bodnar LM, Catoy JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92: 3517-22.
20. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on preeclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. FACT collaborating Group. *BMJ*. 2018; 362: k3478.
21. Duley L, Henderson-smart David J. Reduced salt intake compared to normal dietary salt, or high intake, in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1999, Issue 3. Art. No.: CD001687.
22. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018, Issue 10. Art. No.: CD001059.
23. Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonico A, et al. Effect of low dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med*. 1989; 321:357-62.

24. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med.* 1989; 321:351-6.
25. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216:110-20.e6.
26. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:121-8.e2.
27. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara MA, Ibarra I, Ahued R, et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *Br Med J* 2011;342:d2901.
28. Alqudah A, McKinley MC, McNally R, Graham U, Watson CJ, Lyons TJ, et al. Risk of preeclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2018;35:160-72.
29. George EM, Granger JP. Mechanisms and potential therapies for preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2011; 13:269-75.
30. Samangaya RA, Mires G, Shenman A, Skillern L, Howe D, McLeod A, et al. A randomised, double-blinded, placebo-controlled study of the phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil for the treatment of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2009;28: 369-82.
31. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. HY-PITAT study group. *Lancet.* 2009; 374:979-88.
32. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrel B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Magpie Trial Collaboration Group. Lancet.* 2002;359:1877-90.
33. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-smart DJ, Chou D, Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of systematic Reviews.* 2010, Issue 11. Art. No.: CD000025.
34. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database of systematic Reviews.* 2012, Issue 7. Art. No.: CD001449.
35. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010, Issue 9. Art. No.: CD008148.
36. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J.* 2008; 156:918-30.
37. Fescina R. Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer y Reproductiva, CLAP/SMR: programa de trabajo. OPS. 2008: 1-33.
38. Toirac A, Pascual V, Betancourt D, Mastrapa K, Torres Y. Hipertensión arterial durante el embarazo, parto y puerperio. *Medisan.* 2010; 14 (5): 685-701.
39. Avena J, Joerin V, Dozdor L, Bres S. Preeclampsia-eclampsia. *Rev Posgrado cátedra Med-N.* 2008: 20-25.
40. Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 2013;122(5):1122-1131.
41. Duley L. Preeclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull* 2003; 67:161-76.
42. Von Schmidt auf Altenstadt J, Hukkelhoven C, Van Roosmalen J, Bloemenkamp K. Pre-Eclampsia increases the risk of postpartum haemorrhage: A nationwide cohort study in the netherlands. *PLoS One.* 2013;8 (12): e81959