

SIMPOSIO PREECLAMPSIA, UN VIEJO PROBLEMA AÚN NO RESUELTO: NUEVOS CONCEPTOS

¹Médico Residente de Ginecología y Obstetricia, Hospital Nacional Dos de Mayo, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

²Asociación para el Desarrollo de la Investigación en Ciencias de la Salud (ADIECS), Lima, Perú

³Profesor Asociado de la Cátedra de Embriología y Genética Humana, Coordinador del Diplomado de Genética y Embriogenia, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

⁴Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Jefe de la Unidad de Medicina Fetal y Diagnóstico Prenatal, Red Asistencial Almenara, EsSalud, Lima, Perú

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés

Correspondencia:
Dr. Carlos Alejandro Gonzales Medina
Dirección: Sector 2 Grupo 21
Manzana A Lote 24
Villa el Salvador, Lima 42, Perú

✉ calegos21@gmail.com

¿ES POSIBLE PREDECIR LA PREECLAMPSIA?

Carlos Alejandro Gonzales Medina^{1,2}, Cesar Raúl Alegría Guerrero^{3,4}

RESUMEN

La preeclampsia es una enfermedad que solo aparece durante la gestación humana y que se asocia a una importante morbimortalidad materna y perinatal. No existen modelos integrales para predecir la preeclampsia. Se realiza una revisión sobre los indicadores de predicción de preeclampsia con mayor aproximación que incluyen la flujometría Doppler de las arterias uterinas, biomarcadores bioquímicos y algunos factores clínicos asociados. Se revisa una nueva propuesta de índice de predicción de preeclampsia.

Palabras clave: Preeclampsia, gestación, predicción.

IS IT POSSIBLE PREDICTING PREECLAMPSIA?

ABSTRACT

Preeclampsia is a disease that appears only during human pregnancy and is associated to important maternal and perinatal morbidity and mortality. There is no integral model to predict preeclampsia. A review on preeclampsia most predictive markers is performed including Doppler velocimetry of the uterine arteries, biochemical markers and some associated clinical factors. A new preeclampsia prediction index proposal is reviewed.

Keywords: Preeclampsia, pregnancy, prediction.



INTRODUCCIÓN

Uno de los Objetivos del Desarrollo del Milenio para el 2015 es reducir la mortalidad materna a sus tres cuartas partes⁽¹⁾. En el año 2009 se calculó que más de medio millón⁽²⁾ de mujeres morían cada año en el mundo por causas relacionadas con el embarazo, 99% en países en vías de desarrollo. En el año 2014, la OMS, UNICEF, UNFPA, el Banco Mundial y las Naciones Unidas comunicaron que 289 000 mujeres murieron en 2013 a nivel mundial, lo que significó un descenso de 45% desde 1990⁽³⁾. En América Latina y El Caribe, la tasa de mortalidad materna se ha reducido a 28% desde 1990 hasta el 2010^(1,3). La mortalidad materna en el Perú, según el Ministerio de Salud, fue 92,7 por 100 mil nacidos vivos para el año 2011⁽⁴⁾.

En el Perú, los trastornos hipertensivos de la gestación son responsables de casi 17 a 21% de las muertes maternas, ocupando el segundo lugar con respecto a las enfermedades hemorrágicas⁽⁵⁾. El denominador común de estos trastornos es el incremento de la presión arterial (PA) igual o mayor a 140/90 mmHg durante el embarazo o el aumento de la presión arterial media (PAM) más de 106 mmHg⁽⁶⁾, siendo el trastorno hipertensivo más frecuente la preeclampsia. La preeclampsia es causa de morbimortalidad materna y fetal en países en vías de desarrollo⁽⁸⁾, es la primera causa de muerte materna en los hospitales de EsSalud del país⁽⁵⁾ y en Lima Ciudad⁽⁷⁾, se relaciona con 17 a 25% de las muertes perinatales y es causa principal de restricción del crecimiento fetal intrauterino (RCIU)⁽⁵⁾.

Para el Equipo de Trabajo (*Task Force*) en Hipertensión del Embarazo, los probables predictores de preeclampsia –factores demográficos, análisis bioquímicos y/o hallazgos biofísicos– tienen poca sensibilidad y especificidad. Por ello, su recomendación es no hacer tamizaje con predictores de la preeclampsia, sino efectuar una historia clínica apropiada⁽⁹⁾.

El objetivo de la presente revisión es destacar las evidencias actuales sobre algunos elementos para la predicción de la preeclampsia.

CARACTERÍSTICAS DE UNA PRUEBA IDEAL

La utilidad de una prueba de predicción en preeclampsia depende específicamente de la pre-

valencia de la enfermedad y debe de tener una alta sensibilidad y especificidad. Se sugiere que los resultados de los ratio de probabilidad positivos (LR, por las siglas en inglés de *likelihood ratio*) de la prueba deben ser mayores de 10 y los LR negativos, menores de 0,2. Incluso la prueba de predicción más fiable tendrá solo utilidad clínica si se alcanza actividades preventivas eficaces e intervenciones terapéuticas precoces que demuestren que hay mejoría en los resultados maternos y fetales.

Aunque no existe una prueba demostrada clínicamente útil para predecir el desarrollo de preeclampsia, es promisoría la combinación de marcadores de insuficiencia placentaria –que incluye la flujometría Doppler– y de función endotelial –como los niveles de PIGF y sFIT-1 en el primer trimestre, y algunos hallazgos clínicos⁽¹⁰⁾.

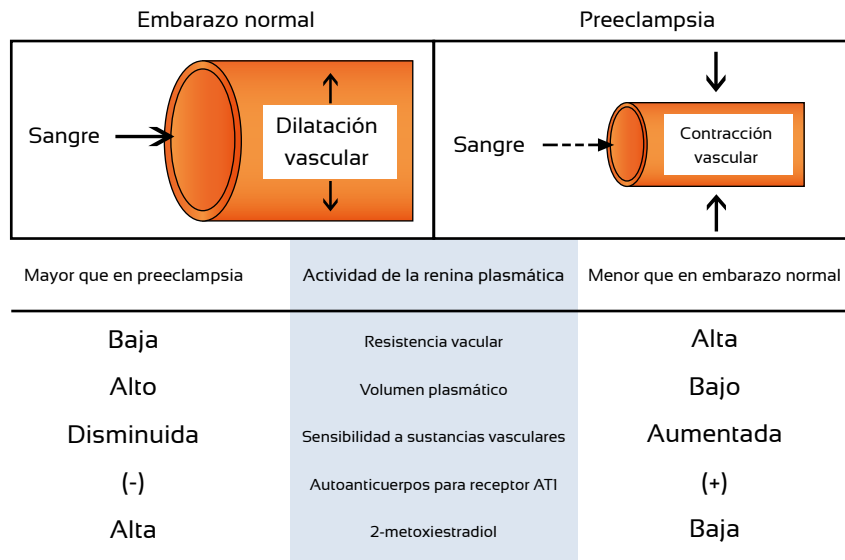
PREDICCIÓN DE LA PREECLAMPSIA USANDO LA FLUJOMETRÍA DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS

Los valores alterados encontrados en la flujometría Doppler han sido relacionados en la preeclampsia con la invasión incompleta de las arterias espirales por el trofoblasto en la segunda oleada de invasión trofoblástica, lo que resulta en el incremento de la resistencia vascular de la arteria uterina y la disminución de la perfusión y del flujo de la placenta⁽¹¹⁾, que luego puede devenir en restricción del crecimiento fetal por disminución de la perfusión de oxígeno y nutrientes a los tejidos del feto necesarios para su crecimiento y actividad metabólica. Así también, esta resistencia alta y flujo bajo desencadenan daño al endotelio que se traduce en vasoconstricción arterial sistémica y lesión glomerular en la preeclampsia⁽¹²⁾. La ecografía Doppler de las arterias uterinas, un método no invasivo para examinar la circulación, provee evidencia indirecta de este proceso, y ha sido propuesta como una prueba predictiva para preeclampsia⁽¹¹⁾.

El estudio Doppler de la arteria uterina parece ofrecer buen rendimiento cuando se realiza por vía transvaginal o transabdominal en el primer o segundo trimestre. La arteria uterina es identificada con la ayuda del eco Doppler y luego la ecografía Doppler pulso-onda es realizada para obtener las ondas de flujo. El incremento de la resistencia del flujo dentro de las arterias uterinas resulta en un patrón de onda anormal, que es representado por incremento del índice de pulsatilidad y/o



FIGURA 1. ESTUDIO DE LAS VARIABLES DE LA FLUJOMETRÍA DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS⁽¹⁴⁾.



del índice de resistencia o por la persistencia de indentaciones (*notching*) diastólicas unilaterales o bilaterales⁽¹³⁾. Varios flujos de velocidad de ondas, solos o combinados, han sido investigados para la predicción de la preeclampsia (figura 1).

Los valores de los índices de resistencia y pulsatilidad medidos en el segundo trimestre han sido en promedio mayores en los casos de preeclampsia que en los controles⁽¹⁵⁾. Además, en el análisis de los factores de riesgo relacionados con la preeclampsia, el índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas por encima del percentil 95 para la edad gestacional se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia severa. En una revisión sistemática publicada en 2008 y que incluyó 74 estudios, los valores del índice de resistencia del Doppler de las arterias uterinas medidos en el segundo trimestre, entre las semanas 18 a 24 de gestación, fueron iguales o superiores al valor estimado del percentil 90 para la edad gestacional respectiva o un valor en promedio mayor de 0,58⁽¹⁵⁾. Se obtuvo una sensibilidad de 83% y especificidad de 72% (LR+: 3,0; LR-: 0,24). Además, el valor del índice de pulsatilidad para predecir preeclampsia severa mostró una sensibilidad de 78% y especificidad de 95% cuando era evaluado en el segundo trimestre de gestación⁽¹⁵⁾.

En un estudio multicentrico se determinó que el índice de pulsatilidad promedio mayor de 1,6, que correspondía al valor mayor o igual de su percentil 95 para la edad gestacional, obtenido

alrededor de la semana 23 de gestación, en el seguimiento se asoció a una mayor tasa de embarazos que desarrollaron preeclampsia^(11,15).

Aunque la velocimetría del Doppler de la arteria uterina cumple varios de los criterios de una prueba ideal para preeclampsia, la evidencia actual no apoya el uso rutinario para la predicción de este trastorno en la clínica. Sin embargo, este método puede ser beneficioso para la predicción de preeclampsia de inicio temprano, como lo describen Pilalis y col, en 2007, donde el Doppler anormal de las arterias uterinas realizado en el primer trimestre predijo la aparición de preeclampsia con una sensibilidad de 23% y 5% de falsos positivos⁽¹⁶⁾.

Un estudio peruano publicado el 2012 por Guibovich M y col.⁽¹⁷⁾ concluyó que el IP > 2,35, entre las 11 a 14 semanas de edad gestacional, predecía la preeclampsia con sensibilidad de 66,7% y especificidad de 95%. Dugoff y col.⁽¹⁸⁾ encontraron que los valores por encima del percentil 75 para la edad gestacional tienen 66,7% de sensibilidad y 75% de especificidad para la predicción de preeclampsia y/o restricción de crecimiento intrauterino. Gómez y col.⁽¹⁹⁾, en 2005, hallaron un IP de 1,83 ± 0,53 a las 12 semanas y un IP de 1,71 ± 0,47 a las 13 semanas. Cuando este valor sobrepasaba el percentil 95 (IP > 2,35) para la EG, predecía la aparición de preeclampsia, con cierta variación en la sensibilidad y especificidad entre los diferentes trabajos^(20,21). En otra investigación peruana llevada a cabo en el Instituto Ma-

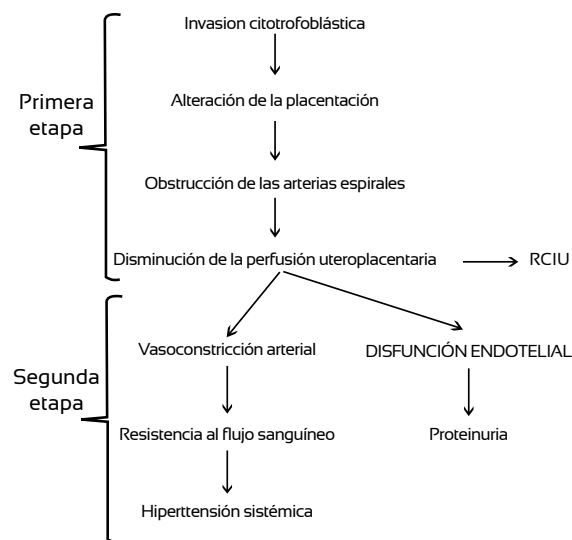


terno Perinatal de Lima, Huertas y col., en 2011, encontraron que el valor del IP promedio para el p95 entre las 11 y 14 semanas fue 2,66. Además, la capacidad predictiva del IP anormal (IP 2,66) se estableció estimando una sensibilidad de 20%, especificidad de 96,4%, VPP de 33,3% y VPN de 93,0%⁽²⁰⁾.

BIOMARCADORES EN LA PREDICCIÓN DE LA PREECLAMPSIA

Los biomarcadores para la predicción de la preeclampsia parecen ser importantes en la estratificación de la enfermedad y en la terapia. Estos aparecen involucrados en la patogénesis de la enfermedad y en los mecanismos fisiopatológicos involucrados (figura 2), y nos dan la oportunidad de estudiarlos como predictores de la enfermedad⁽²²⁾. En el primer trimestre de gestación se ha estudiado como probables predictores

FIGURA 2. PRINCIPALES MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS EN LA PREECLAMPSIA⁽²³⁾.



de la enfermedad a la prueba de sensibilidad a la angiotensina II, la prueba de rodaje, el ácido úrico, la excreción urinaria del calcio, la alteración de los receptores de angiotensina placentaria, el valor sérico de la fibronectina, la antitrombina III, inhibina A, entre otros; algunos estudios han asociado uno o más de estos marcadores al eco Doppler de las arterias uterinas. Generalmente, en la preeclampsia, los niveles de factores proangiogénicos están disminuidos mientras que los factores antiangiogénicos están incrementados en la circulación materna, antes del inicio clínico o durante la enfermedad

activa⁽²⁴⁾. De allí que se haya propuesto diversos marcadores para el tamizaje de preeclampsia en el primer trimestre de gestación, como la fracción libre de β -hCG, la proteína plasmática asociada a la gestación (PAPP-A), la proteína placentaria 13 (PP13), la inhibina A, el factor de crecimiento placentario (PIGF) y la A desintegrina metaloproteasa 12 (ADAM12), los que combinados serían buenos predictores en pacientes nulíparas, alcanzando una sensibilidad de hasta 100%⁽²⁵⁾ (Ver figuras 2 y 3).

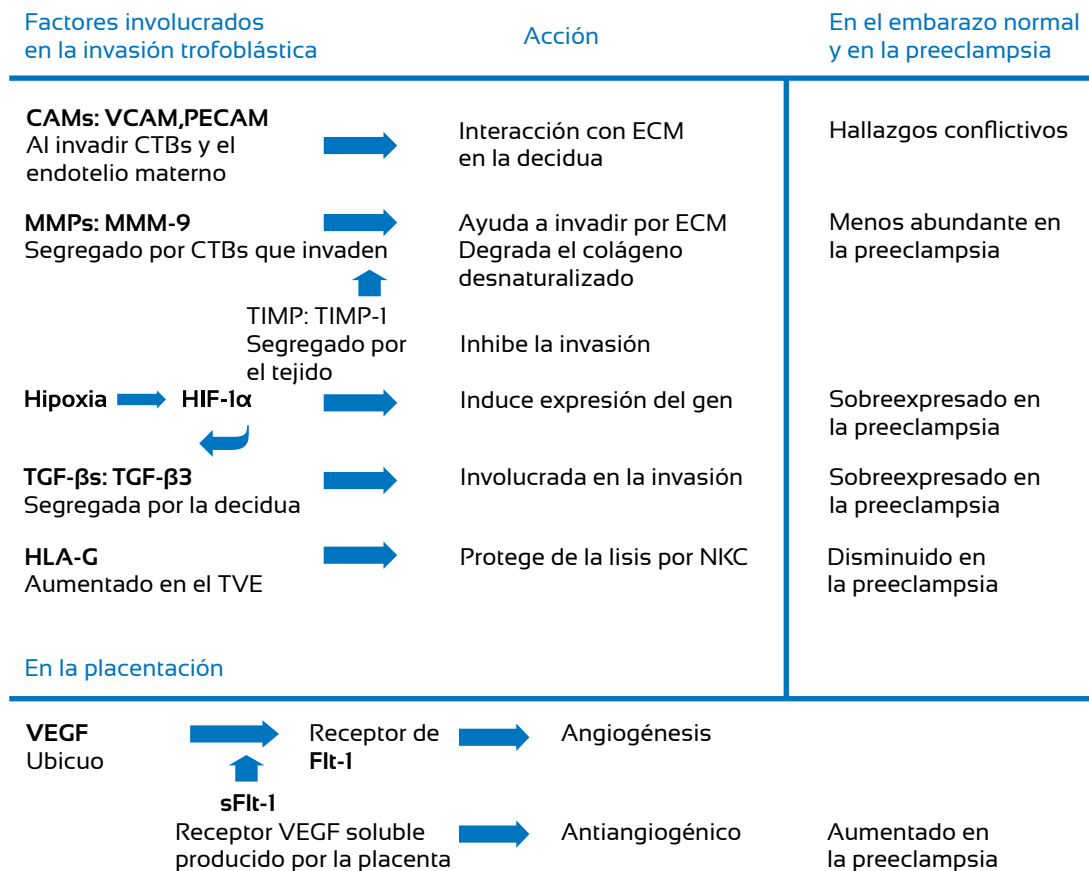
La elevación circulante de la tirosina quinasa 1 parecida a sFlt-1, que se une al factor de crecimiento placentario (PIGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG), puede tener un rol patogénico en la preeclampsia⁽²³⁾. En los controles normotensos, durante los dos últimos meses del embarazo, el nivel de sFlt-1 aumenta y el nivel de PIGF disminuye significativamente. Estos cambios ocurren más tempranamente y mucho más pronunciados en mujeres que desarrollan preeclampsia. Los niveles de sFlt-1 aumentan a partir de más o menos cinco semanas antes del inicio de preeclampsia. Por lo cual, el aumento de sFlt-1 y la disminución de PIGF pudieran predecir el desarrollo posterior de la preeclampsia⁽²⁶⁾.

Recientemente, la endoglina soluble (sEng) ha sido identificada como una nueva proteína antiangiogénica⁽²⁷⁾. Esta proteína está como co-receptor en la superficie celular del factor de crecimiento transformante, en sus dos isoformas β 1 y β 3. Además, su expresión se halla incrementada en las células endoteliales y del trofoblasto. Se estima que el incremento de la circulación en sangre de las sEng es detectable aproximadamente 2 a 3 meses antes de las manifestaciones clínicas de preeclampsia⁽²⁸⁾. Asimismo, se ha demostrado que los niveles elevados de sEng son detectados en el segundo trimestre en pacientes con perfusión anormal de la arteria uterina y están asociados con las complicaciones posteriores del embarazo.

La medición simultánea de la perfusión uterina y de los factores angiogénicos sería muy eficiente en la predicción de la preeclampsia de aparición temprana, alcanzando una sensibilidad de 100% y especificidad de 72% en gestantes en el segundo trimestre con perfu-



FIGURA 3. PRINCIPALES MECANISMOS MOLECULARES DE LOS PREDICTORES⁽²³⁾



sión anormal de las arterias uterinas, mediante evaluación con el eco Doppler^(29,30).

COMBINACIONES DE PREDICTORES

En el 2005 se propuso tres modelos de predicción para preeclampsia, pero solo incluyó parámetros maternos sociodemográficos, antropométricos y la velocimetría Doppler de las arterias uterinas, encontrando para el índice de ultrasonido un área bajo la curva ROC de 0,922, con una sensibilidad de 69,4% y especificidad de 79,6%⁽³¹⁾.

La posibilidad de identificar el riesgo individual de cada paciente ayudaría a un control prenatal adecuado y también a someter a prueba las estrategias de prevención, como por ejemplo con dosis bajas de aspirina en grupos identificados como de riesgo. Sin embargo, el uso de tratamientos profilácticos es probable que sean más beneficiosos cuando se inicien tempranamente en el embarazo, idealmente antes de la semana 16⁽³²⁾.

Un estudio publicado el 2009 evaluó la variación en concentración de sFlt-1, PIFG y sEng en la gestación temprana (6 a 15 semanas) y en la mitad del segundo trimestre (20 a 25 semanas) para predecir el desarrollo de preeclampsia. En ese estudio se determinó que los factores ofrecen valor de predicción pobre cuando son analizados individualmente; sin embargo, cuando se les asocia, tienen un valor predictivo alto para el desarrollo inicial de preeclampsia, que alcanza 100% de sensibilidad, 98% de especificidad, *likelihood ratio* positivo de 57,6%⁽³³⁾.

Por lo tanto, sería importante desarrollar un método efectivo de detección precoz no invasivo que incluya un modelo integral en el que se considere las características clínicas, de laboratorio y del eco Doppler de las arterias uterinas en gestantes asintomáticas. En la actualidad no existe un modelo integral que permita detectar tempranamente la preeclampsia a pacientes antes que desarrollen clínicamente la enfermedad. Existen pruebas



candidatas para hacer el tamizaje de preeclampsia, que incluyen los factores de riesgo clínico, pruebas de disfunción placentaria y marcadores séricos maternos, de disfunción endotelial, de resistencia a la insulina, proteómicos y genómicos⁽³⁴⁾. Todos ellos han sido investigados individualmente o en asociación para conocer cuánto de precisión ofrecen para evaluar el desarrollo de preeclampsia.

NUEVOS MARCADORES DE PREDICCIÓN DE LA PREECLAMPSIA

Entre los nuevos marcadores de predicción de efectos adversos está la IL-6, involucrada en la patogénesis de la preeclampsia, sobre todo como medida indirecta del mecanismo de disfunción endotelial que lleva a una actividad elevada de esta citoquina, y que ayudaría a predecir los casos de preeclampsia severa⁽³⁵⁾.

Recientemente se desarrolló en el servicio de Obstetricia de Alto Riesgo del Hospital Nivel IV Guillermo Almenara Irigoyen, perteneciente a la Red Asistencial Almenara-EsSalud, un estudio con diseño de casos y controles anidado, en el que se incluyó a pacientes gestantes asintomáticas entre el primer o el segundo trimestre de gestación, un grupo de las cuales desarrolló al final del seguimiento preeclampsia severa. Se recolectó información en forma prospectiva desde noviembre de 2011 hasta noviembre de 2012. El estudio evaluó a 87 pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa como casos y 263 pacientes como controles. Se estudió los parámetros predictores de tipo clínico, de laboratorio y de ecografía Doppler de las arterias uterinas en ambos grupos. Los datos obtenidos fueron analizados bajo un modelo de regresión logística binaria multivariante para construir la ecuación de predicción del estudio y el índice de predicción. Con los resultados se elaboró un índice de predicción de riesgo de preeclampsia severa.

El índice de predicción propuesto incluye de manera integral parámetros clínicos, de laboratorio y de eco Doppler promedio de las arterias uterinas que tiene un área bajo la curva (AROC) de 0,892, $p < 0,001$. El índice propuesto, según los puntajes alto, intermedio y bajo, tiene un punto de corte ≥ 7 , en el que se alcanza una sensibilidad de 96,6%, especificidad de 95,1%, VPN 86,6%

y VPP 98,8%, con valor del AROC del índice de 0,892, $p < 0,001$. Los parámetros del índice son las variables que se asocian con un mayor riesgo de preeclampsia severa. Se incluyen cinco parámetros:

- Eco Doppler (IP u promedio $\geq p 95$ en el II trimestre)
- Tres parámetros clínicos:
 - a) PAM ≥ 90 mmHg en el I o II trimestre
 - b) IMC ≥ 25 kg/m² en el II trimestre
 - c) antecedente de preeclampsia
- Un parámetro de laboratorio: proteinuria en 24 h ≥ 300 mg en el II trimestre.

El puntaje atribuido a cada uno de los parámetros es detallado en la tabla 1. Se propone una clasificación de riesgo individual de acuerdo al nivel de riesgo alto, intermedio, bajo⁽³⁶⁾ (tabla 2). Con el valor de corte de 7 puntos, el índice de predicción de riesgo de preeclampsia alcanza una sensibilidad de 96,6%, especificidad de 95,1%, VPN 86,6%, VPP 98,8%, LR +19,5 y LR- 0,04. El valor del AROC del índice de predicción es 0,892⁽³⁴⁾. Los parámetros asociados de manera conjunta e integral en el índice de predicción propuesto permiten valorar el desarrollo clínico posterior probable de la preeclampsia. Tiene alta sensibilidad y una tasa de detección como para ser utilizados en la práctica clínica. Este estudio sobre la propuesta de un índice de predicción de riesgo⁽³⁶⁾ obtuvo recientemente el premio Fundación Instituto Hipólito Unanue al Mejor Trabajo

TABLA 1. ÍNDICE DE PREDICCIÓN DE RIESGO DE PREECLAMPSIA.

Parámetros incluidos	Puntaje
IP u promedio $\geq p 95$ II trimestre	4
PAM ≥ 90 mmHg en el I o II trimestre	3
Proteinuria 24 h ≥ 300 mg II trimestre	2
IMC ≥ 25 kg/m ² II trimestre	1
Antecedente de preeclampsia	1

IP u: Índice de pulsatilidad de la arteria uterina
 PAM: Presión arterial media
 IMC: Índice de masa corporal

TABLA 2. VALORES FINALES DEL SISTEMA DE PUNTACIÓN DEL ÍNDICE FINAL

Nivel de riesgo	Puntaje
Alto	10 a 11 puntos
Intermedio	7 a 9 puntos
Bajo	2 a 6 puntos

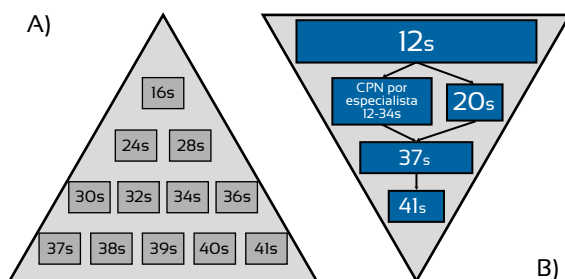


de Investigación en Ciencias de la Salud 2014, en la categoría de Medicina (disponible en <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/?p=572>).

Se ha recomendado incluir en un estudio posterior algunos biomarcadores de predicción que en la actualidad están teniendo buenos índices de predicción y que podrían potenciar el índice de predicción de riesgo.

En función de los grupos de riesgo clasificados por el índice se podría implementar el seguimiento y la detección precoz de la enfermedad para prevenir las complicaciones materno-perinatales. Además, ello permitiría invertir la pirámide de la atención prenatal clásica y orientarla hacia un control especializado que comience desde las 12 semanas hasta las 34 semanas en aquellas pacientes que puedan ser clasificadas como de riesgo o potencial de desarrollar la enfermedad y en general otras complicaciones maternas perinatales⁽³⁷⁾ (figura 4).

FIGURA 4. PROPUESTA DE INVERSIÓN DE LA PIRÁMIDE CLÁSICA DEL CONTROL PRENATAL EN EL MUNDO. A) PIRÁMIDE DE CUIDADO PRENATAL ESTABLECIDO EN 1929. B) NUEVA PIRÁMIDE PROPUESTA PARA EL CONTROL PRENATAL.



En conclusión, la predicción de la preeclampsia debe enfocarse en conseguir indicadores que incluyan no solo parámetros aislados, sino que considere la ampliación integral de la historia clínica y la potencial aplicación del índice propuesto. Además, los estudios actuales de biología molecular y genómica respaldan el hecho de incluir los parámetros asociados con el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, por lo que es necesario ampliar las investigaciones en estudios clínicos y evaluar su utilidad práctica.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Pacheco Romero por su apoyo en la revisión del escrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United Nations. The Millennium Development Goals Report 2009. New York: United Nations Department of Economic and Social Affairs; 2009. Disponible en http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10130950.2009.9676265?journalCode=ragn20#.VH_oP3ktAcA
2. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009 Jun;33(3):130-7. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010.
3. World Health Organization, UNICEF, UNFPA, The World Bank, United Nations. Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2013. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, The World Bank and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization; 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112697/1/WHO_RHR_14.13_eng.pdf?ua=1
4. Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología. La mortalidad materna en el Perú 2002-2012. Lima, Perú, mayo 2013. Disponible en: <http://www.unfpa.org.pe/publicaciones/publicacionesperu/MINSA-Mortalidad-Materna-Peru.pdf>
5. Pacheco J, Wagner P, Williams M, Sánchez S. Enfermedades hipertensivas en la gestación. En: Pacheco J. Ginecología, Obstetricia y Reproducción. 2ª. Edición. Lima: REP SAC. 2007:1097-130.
6. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(Suppl 1):S1-22.
7. Belmont TL, De los Ríos F, Martín La Hoz M, Salviz M, Contreras H. Mortalidad materna 2000-2004 en la Dirección de Salud Lima Ciudad V. *Rev peru ginecol obstet.* 2005;51:143-9.
8. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet.* 2005;365:785-99.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. Practice Guideline. WQ 244. Disponible en: <http://www.acog.org/Resources%20And%20Publications/Task%20Force%20and%20Work%20Group%20Reports/Hypertension%20in%20Pregnancy.aspx>.
10. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al. A prospective cohort study of the va-



- lue of maternal plasma concentrations of angiogenic and antiangiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009 Nov; 22(11):1021-38. doi: 10.3109/14767050902994754.
11. Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GV. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet*. 1990 Jun 30;335(8705):1548-51.
 12. Pilalis A, Souza P, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(1):135-40.
 13. Cerderia AS, Karumanchi SA. Biomarkers in preeclampsia. En: Edestein CL, editor. *Biomarkers of Kidney disease*. 1st ed. Amsterdam;Boston: Academic Press/Elsevier; 2011:385-426.
 14. Kanasaki K, Kalluri R. The biology and preeclampsia. *Kidney Int*. 2009 Oct;76(8):831-7. doi: 10.1038/ki.2009.284.
 15. Crossewn JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, ter Riet G, Mol BWJ, Franx A, Khan KS. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(2):1117. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39540.522049.BE>
 16. Pilalis A, Souza P, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(1): 135-140.
 17. Guibovich Mesinas A, Fang Marino A. Ultrasonografía doppler de arterias uterinas entre las 11 a 14 semanas de edad gestacional, como predictor de preeclampsia. *Rev Horiz Med*. Abril - Junio 2012;12(2):1-2.
 18. Dugoff L, Lynch A, Cioffi - Ragan D, Hobbins JC, Schultz LK, Malone FD, et al; FASTER Trial Research Consortium. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3 Pt 2):1208-12.
 19. Gomez O, Martinez M, Figueras F, Del Rio, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell J. Uterine artery Doppler at 11- 14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(1):490-4.
 20. Huertas E, Rodríguez L, Soletto F, Ingar J, Limay A y col. Valor predictivo del índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas en la predicción de preeclampsia en las gestantes entre 11 y 14 semanas, Instituto Nacional Materno Perinatal. *Rev Peru Epidemiol*. Abril 2012;16(1):1-3.
 21. Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 3rd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 2009.
 22. Pacheco J. Preeclampsia/eclampsia: Reto para el gineco-obstetra. *Acta Med Per*. 2006;23(2):100-11.
 23. Irminger-Finger I, Jastrow N, Irion O. Preeclampsia: A danger growing in disguise. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(10):1979-83. doi: 10.1016/j.biocel.2008.04.006.
 24. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med*. 2008;59(4):61-78.
 25. Audibert F, Boucoiran I, An N, Aleksandrov N, Delvin E, Bujold E, Rey E. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Oct;203(4):383 e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.014
 26. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672-83.
 27. van Laake LW, Van den Driesche S, Post S, Feijen A, Jansen MA, Driessens MH, et al. Endoglin has a crucial role in blood cell-mediated vascular repair. *Circulation*. 2006;114(21):2288-97.
 28. Levine RJ, Lam C, Qian C. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(1):992-1005.
 29. Stepan H, Geipel A, Schwarz F, Krämer T, Wessel N, Faber R. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Feb;198(2):175.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.052.
 30. Audibert F, Boucoiran I, An N, Aleksandrov N, Delvin E, Bujold E, Rey E. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Oct;203(4):383.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.014.
 31. Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of pre-eclampsia using maternal factors and uterine artery



- Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Aug;193(2):429-36.
32. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009 Sep;31(9):818-26.
33. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and antiangiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Nov;22(11):1021-38. doi: 10.3109/14767050902994754.
34. Tuuli MG, Odibo AO. First- and second-trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Clin Lab Med.* 2010 Sep;30(3):727-46. doi: 10.1016/j.cll.2010.05.002.
35. P. Xiao, Yin YX, Gao YF, Lau S, Shen F, Zhao M, Chen Q. The increased maternal serum levels of IL-6 are associated with the severity and onset of preeclampsia. *Cytokine.* 2012 Dec;60(3):856-60. doi: 10.1016/j.cyto.2012.07.039.
36. Gonzales C, Alegría R. Elaboración de un Índice de Predicción de Preeclampsia. Tesis de Pregrado UNMSM 2013:56 pgs.
37. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(3):183-96. doi: 10.1159/000324320.