



Vol. 71 • Núm. 5
Septiembre-Octubre • 2017
pp 437-442

Recibido: 22/02/2017
Aceptado: 05/06/2017

Artículo de revisión

Preeclampsia: ¿es posible su predicción y prevención en la actualidad?

Raúl Rodríguez Ballesteros,* Eduardo Neri Ruz†

* Cor. MC Ret., Jefe del Departamento de Obstetricia del Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología.

† Gral. Brig. MC, Presidente del Colegio Mexicano de Ginecología y Obstetricia.

RESUMEN

Los trastornos hipertensivos del embarazo son una de las complicaciones médicas más comunes del embarazo, su incidencia se encuentra entre 5 y 10%; son una de las principales causas de muerte y morbilidad materna, fetal y neonatal a nivel mundial, sobre todo en países en desarrollo. Son enfermedades propias del embarazo y son por sí mismas precursores de enfermedad más severa, como la eclampsia. Por muchos años, el único tratamiento ha sido la terminación del embarazo. Su causa continúa siendo un enigma para los investigadores. Realizamos una revisión de su predicción y prevención.

Palabras clave: Trastorno hipertensivo del embarazo, preeclampsia, biomarcadores, predicción y prevención.

Is it possible to predict and prevent preeclampsia today?

ABSTRACT

Hypertensive disorders are among the most common medical complications of pregnancy; the reported incidence is between five and 10% and they are a major cause of maternal, fetal, and neonatal morbidity and mortality worldwide. They occur only during pregnancy, and they are, by definition, precursors of a potentially severe disease (eclampsia). Their treatment has remained the same for hundreds of years: delivery. Their fundamental cause and prevention continue to elude researchers. We review the prediction and prevention of preeclampsia.

Key words: Pregnancy hypertensive disorder, preeclampsia, biomarkers, prediction and prevention.

Los trastornos hipertensivos son una de las complicaciones médicas del embarazo más comunes, su incidencia reportada es del 5 al 10%, aunque estos índices difieren entre hospitales, regiones y países. Estas enfermedades son causa común de muerte y morbilidad materna y neonatal, sobre todo en los países en desarrollo. El término «hipertensión durante el embarazo» describe un gran espectro de pacientes que tienen desde elevaciones leves de la tensión arterial a hipertensión severa, con disfunción de varios órganos y sistemas. Sus manifestaciones clínicas pueden ser similares, con hipertensión y proteinuria; sin embargo, pueden resultar de causas subyacentes tales como la hipertensión crónica, enfermedad renal o preeclampsia pura. Las tres formas más comunes de hipertensión que complican el embarazo son la hipertensión gestacional, preeclampsia e hipertensión esencial crónica.^{1,2}

La preeclampsia es una forma de hipertensión propia del embarazo. Se puede manifestar como un síndrome materno o fetal. En la práctica, el síndrome materno de preeclampsia representa un espectro clínico con grandes diferencias entre la preeclampsia a término, sin efectos sobre el feto, y la que se asocia a parto pretérmino y a restricción del crecimiento intrauterino. La prevalencia de este padecimiento es de 2 a 7% en pacientes nulíparas sanas; en ellas, generalmente su desenlace es leve —sobre todo cerca del término o durante el parto (75%)— y con pocos efectos adversos sobre el feto. Por otro lado, la incidencia y severidad de esta enfermedad es alta en pacientes con gestación múltiple, hipertensión crónica, antecedente de preeclampsia, diabetes mellitus pregestacional o trombofilias previas. Los trastornos hipertensivos del embarazo se pueden desarrollar entre las 20 y 34 semanas, de la 34 a la

37 y después de las 37 semanas, durante el parto o en el postparto. La mayoría de los casos se presentan en pacientes en su primer embarazo y casi todos ellos (80%), después de la semana 37.²

Hay factores de riesgo para la preeclampsia, como la nuliparidad, edad mayor de 40 años, embarazo con reproducción asistida, intervalo intergenésico mayor de siete años, historia familiar de preeclampsia, antecedente de haber sido pequeña para la edad gestacional, obesidad y diabetes gestacional, gestación múltiple, desenlace adverso en embarazo previo, restricción en el crecimiento intrauterino, *abruptio placentae*, muerte fetal, condiciones médicas genéticas preexistentes, hipertensión crónica, enfermedad renal, diabetes mellitus tipo 1, síndrome antifosfolípidos y mutación del factor V de Leiden.¹

Aunque su origen permanece desconocido, existen varias teorías en relación con su etiología: una invasión trofoblástica anormal o pobre implantación, desequilibrio en la angiogénesis, anomalías de la coagulación, daño endotelial vascular, adaptación cardiovascular e inmunológica inadecuada, predisposición genética, respuesta inflamatoria exagerada, aumento del estrés oxidativo.¹

Como clínicos, quisiéramos tener una prueba sencilla, rápida, con buena sensibilidad, especificidad y un buen valor predictivo positivo que detecte qué pacientes están en riesgo de preeclampsia, si será temprana o tardía y su severidad. Desgraciadamente, dicha prueba no existe, por lo que seguiremos sólo con los antecedentes de las pacientes en la historia clínica; sólo un tercio de ellas los tendrán, lo que dejará desprotegidas a los dos tercios restantes. Sólo nos queda el buen cuidado prenatal, que todos los médicos generales, familiares y obstetras deben realizar con el fin de tener diagnósticos rápidos, con tratamiento efectivo y a tiempo; esto evitará la mortalidad materna por esta enfermedad.³

En cuanto a la predicción de la preeclampsia, existen múltiples pruebas clínicas, biofísicas y bioquímicas que se han recomendado para identificar a quienes la desarrollarán en el futuro. El resultado de los datos acumulados de las distintas pruebas y la falta de concordancia entre ellas sugieren que ninguna es lo suficientemente acertada para ser usada como una prueba de tamizaje en la práctica clínica.^{1,4} En relación con los antecedentes clínicos obtenidos mediante la historia clínica, reiteramos que solamente podemos tener la información de una tercera parte de las pacientes, ya que las otras dos terceras partes serán sanas, sin ningún antecedente.³

Múltiples marcadores bioquímicos se han propuesto como predictores de quién estaría destinada a desarrollar preeclampsia. Éstos fueron escogidos con base en las anomalías patofisiológicas que se han reportado en esta enfermedad, incluyendo marcadores de disfunción placentaria, de activación endotelial y de la coagulación, angiogénesis e inflamación sistémica. Los más estudiados han sido sFlt-1 (factor antiangiogénico soluble parecido a la tirosina quinasa), PAPP-A (proteína P asociada al embarazo), PlGF (factor de crecimiento placentario), VEGF (factor de crecimiento endotelial), AFP (alfa feto proteína), inhibina A, una desintegrina y metaloproteína (ADAMAS 12), la endoglin soluble, proteína 13 placentaria sérica y el DNA libre fetal, entre otros.³

En la actualidad, hay muchos biomarcadores en investigación, sobre todo en el primer trimestre. Wu y sus colaboradores realizaron un estudio sistemático y la revisión de varios metaanálisis con el fin de determinar la veracidad de los biomarcadores que fueron evaluados en el primer trimestre y cerca del segundo para predecir preeclampsia; se encontraron valores predictivos bajos utilizando biomarcadores aislados; la sensibilidad acumulada de todos los biomarcadores únicos fue de 0.40 (95% CI 0.39-0.41), con falsos positivos de 10%; al graficar especificidad contra sensibilidad, se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0.786 SE = 0.029 ($I^2 > 50\%$). Cuando se usó un modelo combinado con marcadores, Doppler y características clínicas, la curva ROC fue de 0.893 (SE = .03) $I^2 > 50\%$. Estos autores concluyeron que aunque existen múltiples potenciales biomarcadores para preeclampsia, su eficacia ha sido inconsistente y la comparación es difícil por lo heterogéneo de los estudios. Existe una urgente necesidad para diseñar investigaciones de alta calidad, multicéntricas y de gran escala para prevenir la preeclampsia y determinar el manejo de las pacientes destinadas a padecerla.⁵

En general, los resultados de varios trabajos para determinar la veracidad de estos marcadores como predictores de preeclampsia han sido inconsistentes; muchos de estos marcadores tienen poca especificidad y los valores predictivos son demasiado bajos como para utilizarlos en la práctica clínica. Durante la década pasada, varios reportes prospectivos y de casos-controles encontraron que ciertos factores de riesgo materno, factores clínicos biofísicos y marcadores bioquímicos obtenidos durante el primer trimestre estaban asociados al desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo, hipertensión gestacional o preeclampsia. Estos estudios evaluaron el uso de

estos factores solos o en combinación y predijeron la detección de varios tipos de hipertensión, con falsos positivos de 5 a 10%. En general, ni los factores de riesgo materno ni los biomarcadores, solos o en combinación, tienen una adecuada frecuencia de detección para todos los trastornos hipertensivos del embarazo, hipertensión gestacional o preeclampsia que se desarrolle después de la semana 37. En estos mismos estudios, usando los factores maternos de riesgo y la presión arterial media (PAM) materna en el primer trimestre, la detección para preeclampsia antes de la semana 34 fue de 73% y para preeclampsia a las 37 semanas de 60%, con falsos positivos del 10%.¹ Utilizando los datos de la Fundación de Medicina Materno Fetal (FMMF), el uso de factores maternos combinados, junto con factores biofísicos y biomarcadores, incrementó la detección a 95% para la preeclampsia que requería terminación antes de la semana 34 y 77% para la que requería terminación después de la semana 37, con falsos positivos de 10%. Sin embargo, el valor predictivo positivo se mantuvo por debajo del 10%; además, estos estudios fueron hechos en grupos heterogéneos de pacientes, con riesgos diferentes para trastorno hipertensivo del embarazo y preeclampsia.^{2,6}

En un reciente trabajo, Giguère y sus colaboradores⁷ valoraron los factores maternos combinados y la medición de marcadores séricos (PAPP-A) proteína asociada al embarazo, PIGF (factor de crecimiento placentario), inhibina H (sFlt-1), factor antiangiogénico soluble parecido a la tirosina quinasa en el primer trimestre en 7,929 pacientes que tenían un riesgo muy pequeño de hipertensión gestacional (2.7%) y para preeclampsia (1.8%). En aquéllas con preeclampsia, la incidencia fue de 0.2% para preeclampsia menor de 34 semanas y 1.2 para menos de 37 semanas. Ellos concluyeron que un modelo que incluya factores de riesgo materno, índice de masa corporal y presión arterial media tiene una detección de 54% y un valor predictivo positivo de 3%, con falsos positivos del 10% para preeclampsia antes de la semana 37 de gestación, mientras que un modelo con biomarcadores tiene una frecuencia de detección de 39% y un valor predictivo positivo de 2% para preeclampsia antes de la semana 37. Determinaron que en una población con baja prevalencia de preeclampsia antes del término, un algoritmo de riesgo multivariable que use una combinación de características clínicas y marcadores bioquímicos no justifica la implementación clínica como prueba de tamizaje en el embarazo temprano. Basados en el resultado de este estudio y

otros reportes en los años recientes, es claro que la valoración de los factores clínicos maternos y otros marcadores biofísicos o bioquímicos medidos en el primer trimestre es útil sólo para predecir quién progresará a preeclampsia que requerirá la terminación del embarazo antes de la semana 34. Sin embargo, dado el bajo valor predictivo para preeclampsia antes de la semana 34 y la pobre detección de todos los casos de hipertensión gestacional y preeclampsia, las indicaciones clínicas para una detección o tamizaje de preeclampsia en el primer trimestre aún son poco claras. En la actualidad, no hay estudios prospectivos y aleatorizados que valoren el riesgo contra el beneficio del tamizaje en el primer trimestre para la predicción de la preeclampsia, por lo que el uso de estas pruebas para tamizaje debe permanecer en estudios de investigación, bajo protocolos estrictos, sin aplicarse a población abierta.¹

Los biomarcadores también han sido utilizados en el segundo y tercer trimestres del embarazo con el objetivo de detectar preeclampsia. En un estudio prospectivo de 616 pacientes que fueron evaluadas por supuesta preeclampsia, se midieron los niveles plasmáticos del factor antiangiogénico soluble sFlt-1 parecido a la tirosina quinasa y un factor de crecimiento placentario proangiogénico, y se examinó la relación de sFlt-1/PIGF. Se estudiaron pacientes con embarazos únicos que se presentaron a la sala de emergencia de valoración (*triage*) y fueron evaluadas por posibles datos de preeclampsia. La cohorte representaba una población de pacientes de varias etnias y estados socioeconómicos que fueron referidas por sus obstetras por posible preeclampsia; las muestras se obtuvieron durante el estudio en el *triage*. El parto se presentó dentro de las dos siguientes semanas en 86% de las pacientes con una relación de sFlt-1/PIGF mayor o igual a 85, en contraste con 15.8% de aquellas con un sFlt-1/PIGF < de 85, por lo que se concluyó que en quienes se presenten antes de la semana 34, este ratio predice desenlaces adversos que pueden presentarse en las siguientes dos semanas, y podría servir como un indicador de internamiento o de manejo externo de las pacientes. Se necesitan más estudios para valorar estos hallazgos.^{8,9}

El ultrasonido Doppler es una herramienta muy útil para medir el flujo de las arterias uterinas en el segundo trimestre del embarazo; una onda anormal de flujometría Doppler se caracteriza por un índice alto de resistencia o por la presencia de un *notch* diastólico temprano, unilateral o bilateral. Los embarazos complicados o con factores de riesgo, con hallazgos

anormales en los índices de resistencia en el flujo de las arterias uterinas, se asocian con una probabilidad de preeclampsia seis veces mayor. Sin embargo, la sensibilidad de una anomalía en el Doppler uterino para predecir preeclampsia fluctúa entre 20 y 60%, con un valor predictivo positivo de 6 a 40%. Los datos actuales no lo reportan como un tamizaje rutinario indispensable para las pacientes embarazadas con el fin de detectar preeclampsia; sin embargo, puede ser una herramienta útil en aquellas con alto riesgo de padecer preeclampsia en relación con sus antecedentes, si se tiene un tratamiento preventivo efectivo para este grupo de embarazadas.^{1,3,10}

La Fuerza de Tarea en Hipertensión del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) recomienda sólo el «uso de factores de riesgo» para identificar a las pacientes consideradas como de alto riesgo para padecer preeclampsia.¹¹ Es claro que los factores de riesgo materno y otros marcadores biofísicos o bioquímicos en el primer trimestre son útiles para la predicción de aquellas que progresarán a preeclampsia, y requerirán terminación antes de la semana 34 de gestación. Sin embargo, dado el pobre valor predictivo positivo para preeclampsia antes de la semana 34 y la pobre frecuencia de detección para todos los casos del trastorno hipertensivo, las implicaciones clínicas de una prueba de tamizaje para preeclampsia en el primer trimestre parecen ser poco claras en la actualidad.²

En relación con la prevención de la preeclampsia, existen muchas intervenciones: dieta alta en proteína y baja en sal, suplementos nutricionales (proteínas), calcio, magnesio, zinc, aceite de pescado, drogas antihipertensivas, incluyendo diuréticos, agentes antitrombóticos, dosis bajas de aspirina, dipiridamole, heparina, vitaminas E y C, sildenafil. En esta revisión pondremos los que considera la Fuerza de Tarea de Hipertensión durante el Embarazo del ACOG.^{1,11}

Muchos estudios clínicos describen varios métodos para prevenir o reducir la incidencia de preeclampsia; por el hecho de que la etiología es desconocida, estas intervenciones han sido usadas en un intento para corregir las anomalías teóricas de este padecimiento.

Las estrategias para prevenir la preeclampsia se han estudiado en forma extensa los últimos 20 años; ninguna intervención hasta el momento ha probado ser eficaz.¹¹

En relación con los agentes antiplaquetarios, se ha utilizado la hipótesis de que las alteraciones en el sistema del balance de prostaciclina/tromboxano con-

tribuyen al desarrollo de la preeclampsia. El fenómeno inflamatorio está presente en la preeclampsia, por lo que una dosis baja de ácido acetil salicílico (aspirina) de 81 mg o menos actuando como agente antiinflamatorio que bloquea la producción de tromboxano ha sido estudiada para la prevención de la preeclampsia en grupos de alto riesgo y en pacientes nulíparas sanas. Para aquellas con historia de alto riesgo de preeclampsia, algunos trabajos pequeños sugieren que la administración de aspirina diaria tiene un efecto protector; estas investigaciones iniciales no fueron confirmadas en tres estudios controlados y aleatorizados, que no encontraron un efecto protector contra la preeclampsia en el grupo tratado con aspirina, así como tampoco efectos adversos severos. Un metaanálisis de agentes antiplaquetarios para prevenir preeclampsia que incluyó a más de 30,000 mujeres de 31 estudios con varios grados de riesgo sugiere que estos agentes antiplaquetarios tienen un modesto beneficio, con un RR de preeclampsia de 0.90 (95% CI 0.84-0.97) para las tratadas con aspirina. Las dosis bajas de aspirina parecen seguras, sin efectos mayores o evidencia de incremento de sangrado o *abruptio placentae*. El número de pacientes a tratar (NPT) está determinado por la prevalencia de la enfermedad: para pacientes con bajo riesgo como 2%, sería necesario tratar a 500 para prevenir un caso de preeclampsia; en cambio, en aquellas con riesgos altos, con una prevalencia del 20%, sería necesario tratar a 50 para prevenir un caso de preeclampsia. Algunas condiciones de alto riesgo como la hipertensión crónica, antecedente de preeclampsia previa y diabetes tienen estos grados de riesgo. Dado el modesto pero significativo efecto protector, la profilaxis con dosis bajas de aspirina puede ser considerada como una acción primaria para prevenir preeclampsia en pacientes con antecedentes de alto riesgo. Si se determina usarla, debe ser al final del primer trimestre. Sin embargo, la Fuerza de Tarea para Hipertensión del ACOG recomienda su uso solamente en pacientes con historia médica de preeclampsia temprana (antes de la semana 34) o preeclampsia en un embarazo anterior. En este momento, nadie puede indicarnos el tiempo exacto para iniciar su uso ni la dosis exacta.¹¹

Los suplementos con antioxidantes como las vitaminas C y E se han indicado por el efecto del estrés oxidativo que puede producir la preeclampsia, sugiriendo que estos pueden prevenirla. A pesar del entusiasmo inicial, los estudios largos, aleatorizados, encontraron que su suplementación no reduce la frecuencia de preeclampsia ni incrementa el desen-

lace favorable materno o fetal. La Fuerza de Tarea en Hipertensión del ACOG no recomienda su uso.^{1,11}

En lo que respecta a otras intervenciones nutricionales, algunos trabajos han sugerido la efectividad del calcio suplementario para prevenir la preeclampsia. En una investigación norteamericana de cohortes de nulíparas sanas, la suplementación de calcio no redujo la incidencia de preeclampsia. Sin embargo, la suplementación con calcio puede ser de gran beneficio en poblaciones con baja ingesta de este nutriente. Un metaanálisis de 13 estudios que involucró a 15,730 pacientes reportó una significativa reducción en el riesgo de preeclampsia con suplementación de calcio RR (0.45; 95% CI, 0.31-0.65), con el mejor efecto en quienes tenían deficiencia de este nutriente RR (0.36; 95% CI, 0.20-0.65). Por ello, la suplementación de calcio (1.5 a 2 g) puede ser considerada en las pacientes embarazadas en poblaciones con baja ingesta de este mineral (menos de 600 mg/día).¹¹

La deficiencia de vitamina D se ha sugerido como un factor predisponente a la preeclampsia; sin embargo, su suplementación en el embarazo es desconocida como preventivo. Existe evidencia insuficiente en relación con otras intervenciones usadas para prevenir preeclampsia, como el aceite de pescado. La restricción de proteínas y calorías en las pacientes obesas no reduce el riesgo de preeclampsia o hipertensión gestacional, y puede incrementar el riesgo de restricción en el crecimiento intrauterino, por lo que debe ser evitada.¹¹

La restricción de sodio durante el embarazo no ha encontrado ningún beneficio. En forma similar, los metaanálisis de aproximadamente 7,000 pacientes aleatorizadas en estudios clínicos sugieren que los diuréticos no reducen la incidencia de preeclampsia. La Fuerza de Tarea de Hipertensión durante el embarazo del ACOG no sugiere la restricción de sal durante el embarazo para prevenir la preeclampsia.¹¹

Las modificaciones del estado de vida, como el reposo en cama, se han sugerido como una medida preventiva. La evidencia es pobre: los únicos dos estudios que evalúan el descanso en cama como medida preventiva son pequeños, con 32 y 72 participantes, y no evaluaron la morbilidad perinatal ni materna ni los efectos adversos de la estadía en la cama. Por otro lado, el ejercicio regular se ha propuesto para prevenir la preeclampsia, al mejorar la función vascular. En pacientes no embarazadas, el ejercicio moderado ha reducido la enfermedad hipertensiva y cardiovascular. Durante el embarazo, se recomiendan 30 minutos de ejercicio moderado; éste mejora y estimula la angiogénesis central y mejora la disfunción endotelial

materna. Varios estudios pequeños han evaluado la utilidad del ejercicio modesto para la prevención de la preeclampsia; los periodos de intervalos de confianza son muy amplios para sacar conclusiones, por lo que faltan estudios más largos y con mayor número de pacientes. La recomendación de la Fuerza de Tarea del ACOG sugiere que el reposo en cama o la restricción de otra actividad no deben usarse para la prevención primaria de la preeclampsia y sus complicaciones.¹¹

Algunos estudios observacionales y aleatorizados han evaluado la profilaxis de heparina de bajo peso molecular o heparina fraccionada para la prevención de la preeclampsia. Dos investigaciones largas aleatorizadas realizadas en Italia y Canadá revelaron que la profilaxis con heparina fraccionada de bajo peso molecular no reduce la preeclampsia en pacientes con alto riesgo de esta complicación.¹

Conclusión

En estudios aleatorizados, se han utilizado la restricción de proteínas y sal o la suplementación con zinc, magnesio, aceite de pescado, vitamina C o E, así como el uso de diuréticos, agentes hipotensores o heparina para prevenir la preeclampsia en pacientes con varios riesgos. Estos trabajos tienen limitaciones por el tamaño de las muestras y los resultados han revelado beneficios nulos o mínimos.¹

En el futuro, seguramente se desarrollarán investigaciones relacionadas con metformina, ácido fólico, pravastatina, polivitaminas, sildenafil, digoxina, plasmáferesis y antitrombina, entre otros, tratando de descubrir un fármaco que ayude al tratamiento de la preeclampsia.

Actualmente, para predicción de la preeclampsia, lo más importante son los antecedentes en la historia clínica de las pacientes que pueden desencadenarla; el detectar estos factores de riesgo provocará una mejor atención y cuidado durante el control del embarazo. Los biomarcadores, el Doppler, el índice de masa corporal, la presión arterial media, solos o en combinación, tienen un valor predictivo pobre para preeclampsia, y los estudios son heterogéneos en relación con la población estudiada.

Con respecto al tratamiento, sólo el ácido acetil salicílico se recomienda en pacientes con el antecedente de preeclampsia en más de un embarazo previo y de preeclampsia temprana (antes de la semana 34), con una dosis diaria de 60-80 mg, iniciando al final del primer trimestre; así como el suplemento de calcio de 1.5 a 2 g, sólo en poblaciones con ingesta baja de calcio.

REFERENCIAS

1. Sibai MB. Preeclampsia and hypertensive disorders. In: Landon M, Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, Galan H, Jauniaux E, eds. *Obstetrics, normal and problem pregnancies*. 7th edition. Elsevier; 2017. pp. 668-670.
2. Sibai BM. First-trimester screening with combined maternal clinical factors, biophysical and biomarkers to predict preterm pre-eclampsia and hypertensive disorders: are they ready for clinical use? *BJOG*. 2015; 122 (3): 282-283.
3. Pauli JM, Repke JT. Preeclampsia: short-term and long-term implications. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015; 42 (2): 299-313.
4. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2008; 112 (2 Pt 1): 359-372.
5. Wu P, van den Berg C, Alfirevic Z, O'Brien S, Röthlisberger M, Baker PN et al. Early pregnancy biomarkers in pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2015; 16 (9): 23035-23056.
6. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2014; 34 (7): 618-627.
7. Giguère Y, Massé J, Thériault S, Bujold E, Lafond J, Rousseau F et al. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers. *BJOG*. 2015; 122 (3): 402-410.
8. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012; 125 (7): 911-919.
9. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1-to-placental growth factor ratio and time to delivery in women with suspected preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2016; 128 (2): 261-269.
10. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol*. 2012; 120 (4): 815-822.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122 (5): 1122-1131.

Dirección para correspondencia:

Cor. MC Raúl Rodríguez Ballesteros

Circuito Historiadores S-44, Dpto. B-101,

Ciudad Satélite, 53100, Estado de México.

E-mail: rodbal@prodigy.net.mx