

PESQUISA DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL: IMPACTO EN LA INCIDENCIA DE LAS FORMAS SEVERAS DE PREECLAMPSIA.

Ricardo Shimajuko Bautista, Héctor Uladismiro Rodríguez Barboza y Herminia Lázaro Rodríguez

Resumen

Con el objeto de evaluar si el enfoque de disfunción endotelial, disminuye la incidencia de las formas severas de preeclampsia, se estudiaron 52 gestantes que iniciaron control prenatal en el primer trimestre en el consultorio de obstetricia del Hospital Belén de Trujillo (HBT).

Método se elaboró la línea de base individual para cada gestante: peso, hematocrito, creatinina sérica, recuento plaquetario y volumen plaquetario medio, presión arterial etc. Y fueron seguidas hasta 40 días post parto buscando cambios que indiquen disfunción. Y comparados con el histórico del servicio para el año 2012. **Resultados** el 36.5% fue catalogada como disfunción sin hipertensión, el 36.5% fue preeclampsia leve y el 7.7% preeclampsia severa, solo 4% pacientes ingresaron a UCIM, pero ninguna requirió ventilación mecánica o hemodiálisis. Se **concluye** que el enfoque de disfunción endotelial individualiza el seguimiento de las gestantes durante el control prenatal permite la intervención oportuna, detectando la preeclampsia en estadios leves. Lo que disminuye la incidencia de las formas severas y la demanda de servicio de cuidado intensivo.

Palabras Clave: *disfunción endotelial en gestantes, preeclampsia severa*

SUMMARY

In order to evaluate whether the approach of endothelial dysfunction, decreases the incidence of severe forms of preeclampsia, 52 pregnant women who began prenatal care in the first trimester obstetric clinic in Bethlehem Hospital of Trujillo (HBT) were studied. Method the individual baseline for each pregnant was developed: weight, hematocrit, serum creatinine, platelet count and mean platelet volume, blood pressure etc. And were followed up to 40 days postpartum looking for changes indicating dysfunction. And compared with historical service for 2012. Results 36.5% were classified as dysfunction without hypertension, 36.5% had mild preeclampsia and severe preeclampsia 7.7%, only 4% patients were admitted to MICU, but none required mechanical ventilation or hemodialysis. It is concluded that the approach of endothelial dysfunction individualized monitoring of pregnant women during antenatal care allows timely intervention, detecting mild preeclampsia in stages. Which decreases the incidence of severe forms and service demand intensive care.

Keywords: endothelial dysfunction in pregnant women, severe preeclampsia

INTRODUCCION

La perpetuación del homosapiens requiere, culminar la gestación en un parto exitoso, Si bien este proceso es un hecho natural ligado a la existencia, también es causa de muerte (1).

El embarazo es un aloinjerto, cuya viabilidad depende de un proceso de tolerancia inmunológica mediada por el HLAG (2). El cual regulado por los linfocitos T-reg. Periféricos³, permite al citotrofoblasto invadir y reemplazar la capa muscular media de las arterias espirales del miometrio convirtiéndolas en vasos de baja resistencia y alto flujo condición ideal para la nutrición fetal (4).

La preeclampsia está asociada al fracaso de la segunda oleada migratoria de las células EVT del citotrofoblasto a la túnica media de las arterias espirales (5), esta reacción inflamatoria local en un medio hipóxico, inicia un síndrome inflamatorio de respuesta sistémica (SIRS) inducido por el citotrofoblasto(6). Con incremento **de tromboxanos**, disminución de prostaciclina y óxido nítrico; aumento de Sflt-1 e IgAAt-1, disminución PEGF. Lo que produce **vasoconstricción y agregación plaquetaria** y una activación sistémica del endotelio, con alteración de la membrana basal; dependiente de la correspondencia entre el antígeno fetal y el endotelio del órgano blanco materno (7).

El síndrome se inicia con disfunción biomolecular (8) de curso progresivo a las 14 a 16 semanas, cuyos síntomas y signos son variada y tardía, dependiente del órgano blanco afectado (9,10). En este marco la hipertensión y proteinuria en gestación mayor de 20 semanas, utilizado como paradigma para pesquisar preeclampsia, que es la 1° causa de muerte materna en La Libertad, es correcta pero tardía.

Shimajuko(10) reporta que con enfoque de disfunción endotelial 90.8% de la preeclampsia fueron severas, 28.8 % más que con el enfoque clásico de preeclampsia. Concluyendo que el enfoque de disfunción endotelial promueve la intervención a favor de la madre. Por lo que podría reducir la mortalidad, la severidad y la necesidad de hospitalización en cuidado crítico.

El 2010 en el Hospital Belén de Trujillo (HBT) se registraron 5 muertes por Síndrome de HELLP, de los cuales solo uno presento hipertensión y otro proteinuria. Que se clasificó como preeclampsia atípica (11).

En el presente trabajo nos preguntamos:

¿Cuáles son los tipos de disfunción endotelial que con mayor frecuencia complican el embarazo en el hospital Belén de Trujillo?

¿Un paradigma basado en disfunción endotelial será más eficiente para intervenir y disminuir la incidencia de las formas severas de preeclampsia?

En base a los antecedentes previos, es admisible pensar que el paradigma de disfunción endotelial, es más eficiente para disminuir las formas severas y la mortalidad específica por preeclampsia.

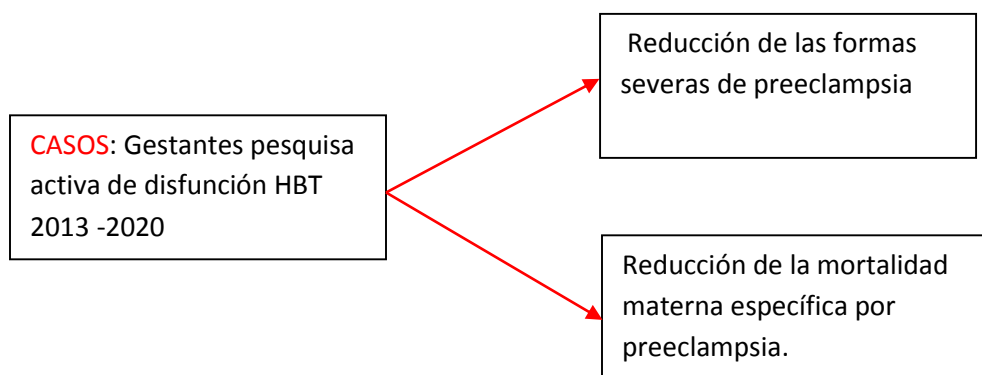
Se habrá confirmado la hipótesis si al pesquisar signos de disfunción en las gestantes del Hospital Belén de Trujillo se puede intervenir y reducir la incidencia de las formas severas de preeclampsia, se reduce la demanda de servicios de UCI por preeclampsia severa y se reduce la mortalidad materna por preeclampsia.

MATERIALES Y MÉTODOS

OBJETO DE ESTUDIO: Gestantes con disfunción orgánica inducida por el citotrofoblasto que acuden al HBT entre enero 2011 a Diciembre 2020.

Diseño de estudio: Es un estudio de cohorte longitudinal, analítico observacional, de un grupo antes y después , en donde el grupo control lo representa los resultados de nuestro hospital correspondientes al periodo 2013 -2020.

DISEÑO EXPERIMENTAL



MUESTRA: La población Muestral corresponde a 31,220 partos, de los cuales 3,746 presentaran preeclampsia (12%). La muestra estará conformada por 385 pacientes con disfunción endotelial inducida por el citotrofoblasto. Lo que resulta de trabajar con un N de 3,747 pacientes que representa la población esperada de preeclampsia en este periodo, una Desviación estándar de 0.5

$$n = \frac{N\sigma^2Z^2}{(N-1)e^2 + \sigma^2Z^2}$$

Criterios de inclusión:

Gestante que inicia su control prenatal en el HBT, en el primer trimestre de embarazo.

Gestante que es referida a control prenatal en el HBT, antes de las 20 semanas y que tiene HCPN de control desde el 1o trimestre de embarazo en otra institución de salud pública o privada.

Consentimiento informado de participar en el estudio según protocolo HBT.

Criterios de exclusión:

Presencia de foco infeccioso. Traumatismo u otra causa de disfunción endotelial.

Criterios de separación:

Datos incompletos o mal llenados.

Solicitud expresa de la paciente, o referencia a otro hospital.

METODO.

El estudio fue realizado en gestantes que inician control prenatal en el primer trimestre del embarazo, en el servicio de obstetricia del Hospital Belén de Trujillo (HBT), entre Junio 2013 a diciembre 2020.

El objeto de estudio son los cambios fisiológicos en el organismo de la gestante durante el embarazo. A todas las gestantes se les brindo consejería, sobre CPN y el riesgo de preeclampsia. A fin de obtener la autorización voluntaria de ingresar al estudio. En estas pacientes se apertura un protocolo, diseñado para la búsqueda activa de signos de disfunción endotelial. Que incluyó las recomendaciones para la búsqueda de morbilidad extrema promovido por la OMS12. Un registro de parámetros clínicos y de laboratorio (presión arterial, peso, altura uterina, presencia de edemas, peso ponderal, hemograma automatizado para valorar hematocrito, plaquetas y volumen plaquetario medio.), los que fueron observados durante el control prenatal y/o hospitalización, y recolectados en un protocolo especialmente diseñado para este fin, el cual ha sido validado con un Spearman Brawn de 0.96 (Anexo 1).

Los datos fueron analizados individualmente. A fin de uniformizar criterios, la calificación de disfunción del parámetro clínico, se realizó comparando el dato actual del paciente, con los valores normales determinados para cada caso, por el ESTAF de médicos programados para la visita del servicio de ARO del HBT.

La evaluación es individualizada para cada caso. El estudio considera **disfunción leve** a la presencia de 2 órganos o sistemas disfuncionales que no ponen en riesgo la vida de la

gestante. **Disfunción severa** a 3 o más órganos disfuncionales, o a la presencia de hipertensión o disfunción de órgano blanco que pone en riesgo la vida de la paciente¹⁰. En aquellas gestantes que presentaron disfunción, fueron revaluadas para descartar foco infeccioso u otra causa de disfunción endotelial.

El tratamiento es individualizado, eligiendo lo más conveniente para cada caso según protocolo-HBT, para las formas leves y severas de preeclampsia.

La recolección de datos fue realizada por el personal del estaf del departamento de ginecología y Obstetricia que voluntariamente se incorporó al estudio. A fin de estandarizar el control prenatal, la supervisión diaria del llenado correcto de los formatos se realizó por el residente de 2° año y por el jefe de servicio o el responsable designado. Se elaboró una base de datos en excel , la cual fue llenada en el momento del alta.

Las gestantes con disfunción leve fueron contemporizadas, iniciando tto con aspirina 80 mg/día hasta las 35 semanas y recibieron corticoides para maduración pulmonar según caso individual; según la evolución para cada caso. En las gestantes con disfunción severa, previa consejería y cumplimiento de protocolo se terminó el embarazo por la vía más adecuada para cada caso. Todas las pacientes con disfunción endotelial fueron seguidas hasta los 40 días del puerperio. Los resultados del estudio se comparan con la estadística de preeclampsia correspondiente al histórico del HBT para el año 2012.

Los datos se presentan en tablas y figuras el análisis estadístico de las diferencias se realizó con el método del Chi cuadrado para promedios.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Disfunción orgánica Inducida por el citotrofoblasto: Alteración de los parámetros de función orgánica considerados normales durante el embarazo (13) y *que se recuperan espontáneamente luego del parto.*

Disfunción Cardio Vascular:

Presión arterial Basal: Presión arterial sistólica/diastólica previa al embarazo o antes de las 8 semanas de gestación, **Hipertensión:** Presión arterial > 140/90 mmHg. ó incremento > de 15 mmHg. En la diastólica, incremento > de 30 mmHg. De presión sistólica respecto al basal,

Hipotensión: disminución de la presión arterial sistólica (PAS) <90 mmHg, ó descenso > de 40 mmHg de la PAS respecto al basal.

Disfunción del Sistema linfático: Incremento **del volumen intersticial:** Edema de los tejidos, (TCS etc.), **Incremento ponderal anormal durante el embarazo:** aumento de peso > de 500 por semana en el último trimestre- feto único (14).

Disfunción del sistema respiratorio: **Taquipnea:** frecuencia respiratoria > de 22, **Edema Pulmonar:** crepitantes y subcrepitantes en base pulmonar bilateral, imagen radiológica con edema de cisuras pulmonares; Saturación de CO₂ < 92% aire ambiente., **acrocianosis:** Hipo-perfusión tisular asociado a la hemoconcentración.

Disfunción del Sistema sanguíneo:

Hemoconcentración: Hcto > de 36% en gestantes procedentes de la costa, o Hb. mayor de 11 gr %.

Hipoalbuminemia: albúmina plasmática < de 3.2 gr/L., **Trombocitosis reactiva :** R. plaquetas > de 450,000 ó > del 30% respecto al basal durante el embarazo.

Incremento del volumen corpuscular medio de las plaquetas (VCMPL): Aumento del tamaño plaquetario por inmadurez de las mismas en sangre periférica con incremento del volumen plaquetario medio > de 10 fentolitros (12) o incremento de la masa plaquetaria media superior al 30 % del basal.

Trombocitopenia: Plaquetas < de 150,000 plaquetas / ml. En embarazos mayores de 30 semanas.

Disfunción Hepática: **Hepatocelular:** Incremento de TGO, TGP, LDH, bilirrubinas, **Distención de capsula de Glison:** Epigastralgia (Dolor abdominal en Barra): por edema hepático, Nauseas y/o vómitos.

Disfunción Renal: **Retención de productos nitrogenados:** Incremento de creatinina, Incremento de Urea, ácido úrico, Proteinuria: proteínas en orina > de 300 mg/dl/día, **Lipiduria:** presencia de triglicéridos y colesterol en orina.

Hematuria: presencia de hematíes cremocitos, y cilindros hemáticos, o cilindros de haptoglobina.

Oliguria: orina, de 500 cc/día ó menor de 20ml /hora.

Disfunción del SNC: Alteraciones de conciencia: Somnolencia o inconsciencia.
(Alteración del área reticular).

Alteraciones visuales: Fotopsias, escotomas, (corteza occipital fibras de gratiolet) ,
distorsión de imagen(retina).

Acúfenos: zumbido permanente en oído (corteza lóbulo temporal).

Eclampsia: Convulsiones tónico clónico generalizadas (corteza frontal).

Disfunción del Sistema Endocrino: Disfunción de glándulas suprarrenales: Incremento
del cortisol y de catecolaminas como respuesta exagerada al stress.

Páncreas: Incremento de amilasas, lipasas por daño endotelial de los acini pancreáticos.

Disfunción fetal: Restricción severa de crecimiento fetal (RCIU). Con alteración dopler:
índice cerebro placenta menor de 1.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 52 gestantes, que tuvieron su primer control prenatal antes de las 20 semanas. 26 gestantes tuvieron entre 18 y 35 años, 14 mayor de 35 años y de 12 fueron menores de 18 años.

5 Casos en los que se encontró signos de disfunción, incremento del hematocrito $> 36\%$, acompañado de incremento de masa plaquetaria $>$ al 30% del basal, con creatinina por encima de 0.6 mg/dl, entre las 20 y 25 semanas; 3 casos se estabilizaron y llegaron a término, parto espontaneo y fueron dadas de alta sin complicaciones, los otros 2 casos presentaron parto espontaneo a las 37 semanas y preeclampsia severa en el puerperio.

El 96% de pacientes recibió tto con aspirina desde el 2º trimestre hasta las 35 semanas, el 100% recibió corticoides entre las 30 y 35 semanas, el 76.9% terminó el embarazo después de las 35 semanas, 19.2 % nacieron entre 32 y 35 semanas y solo 3.8% nacieron de 32 semanas. No se requirió hospitalización en UCI materno, y 6 RN requirieron de incubadora por más de 3 días, el 100% fue dado de alta sin complicaciones.

Figura 1 Distribucion % de los casos con preeclampsia segun evolucion clinica,Vs el historico 2012. HBT2014.

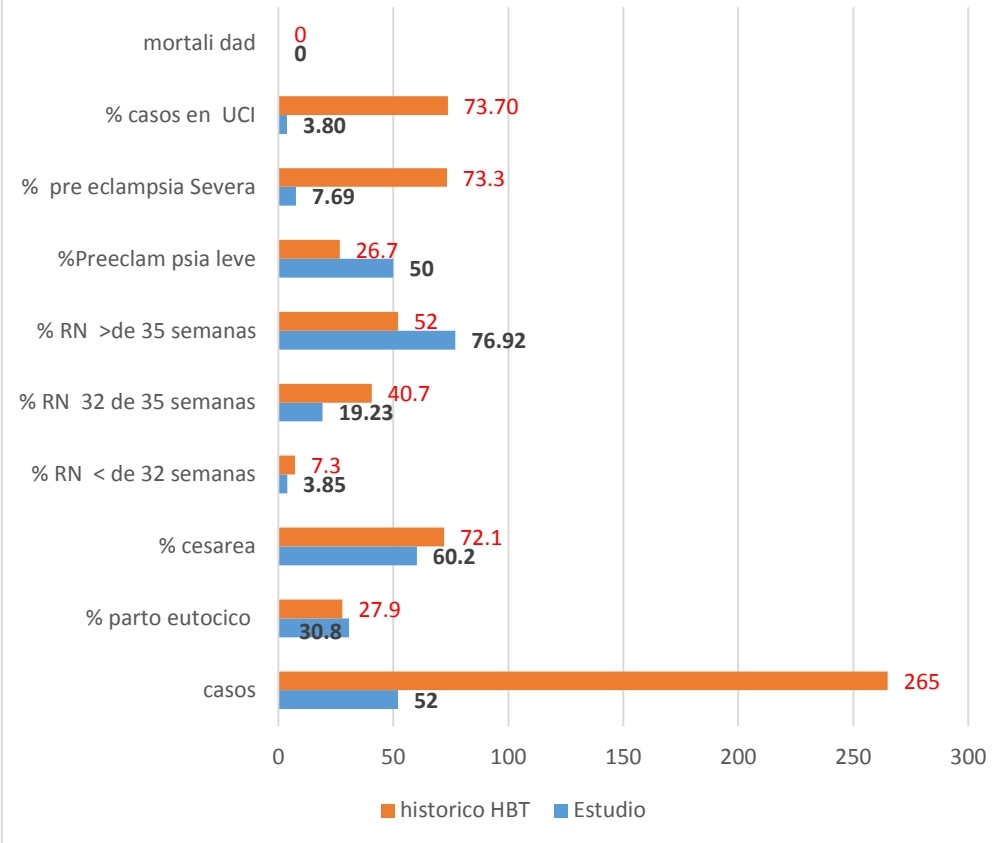
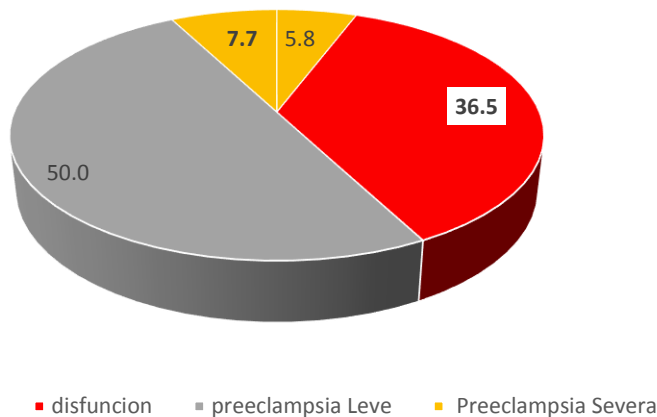
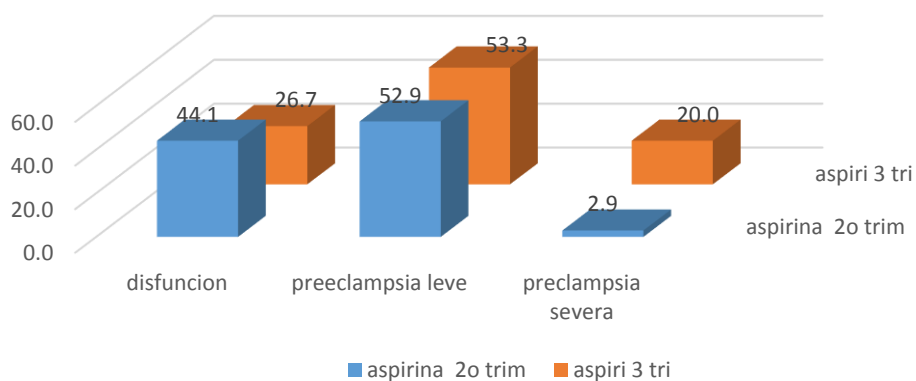


Figura 2 distribución %, de las gestantes con disfuncion endotelial segun diagnostico . HBT 2014



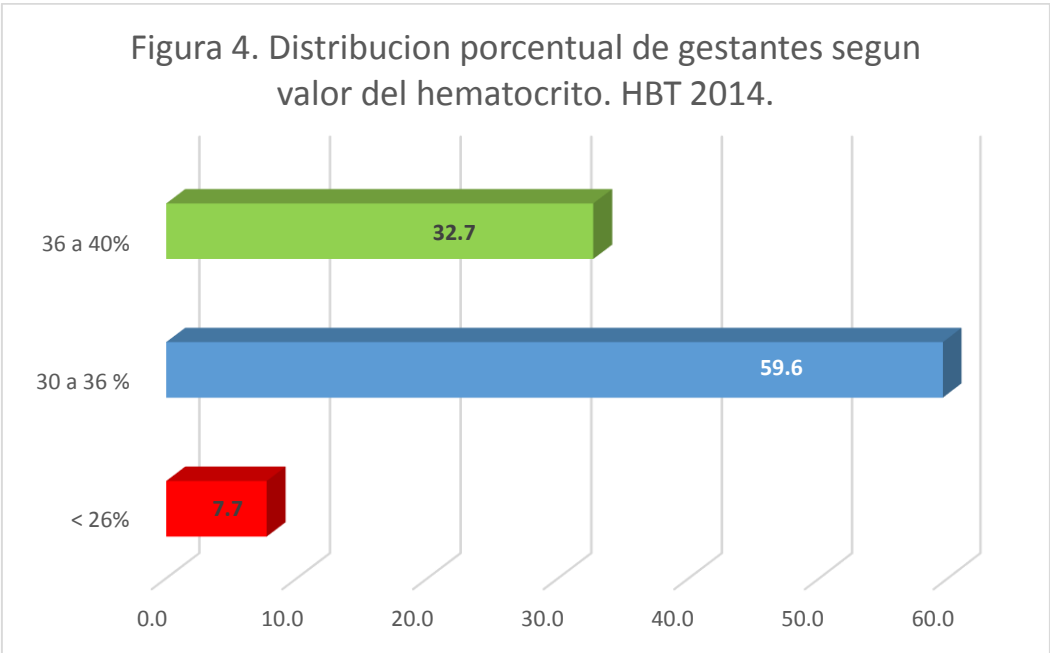
Fuente de datos Hospital Belén de Trujillo 2014.

Figura 3. Distribucion porcentual de pacientes segun trimestre que inicio el tto con aspirina y la evolucion clinica HBT.2014.

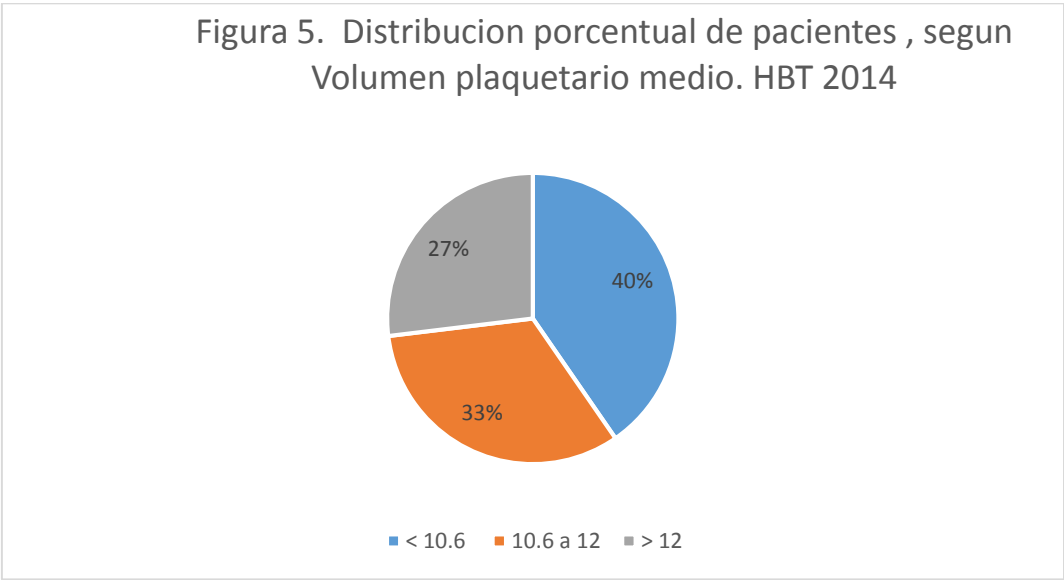


$X^2 = 4,029$, $P > 0,05$

Fuente: Hospital Belén de Trujillo 2014.



Fuente. Hospital Belén de Trujillo 2014.



Fuente Hospital Belén de Trujillo 2014.

DISCUSIÓN

Como se observa en la figura 1 y 2 , ingresaron al estudio 52 casos con disfunción endotelial, 26 casos presentaron incremento de presión arterial y fueron considerados como preeclampsia leve. Resultado similar al publicado por Shimajuko (10) y que coincide con los estudios que consideran al incremento de presión arterial menor de 160/110 como preeclampsia leve, en ausencia de algún signo de disfunción que pone en riesgo la vida (12,15). En el presente estudio se incluyeron como preeclampsia leve el incremento mayor 30 mm en la PA sistólica respecto al basal y mayor de 15 mm en la PA diastólica respecto al basal, en 2 tomas con diferencia mínima de 6 horas(16) , que otros estudios ya no consideran, pero que consideramos importante, pues en nuestro medio existe gran variabilidad en la presión arterial . El enfoque de disfunción endotelial, reconoce variabilidad individual en el cuadro clínico, por tanto cada paciente debe ser evaluada y valorada de forma individual, en relación a su basal. Esto exige del médico tratante un mayor esfuerzo en los primeros controles para establecer las características basales para cada caso.

En 4 casos se registró un incremento de presión arterial mayor de 140/90, (pAS > 50 y PAD > 30 mmHg en relación al basal) y estigmas de disfunción del SNC (cefalea , acufenos, fotopsias) y un caso de creatinina mayor de 0.9 mg/dl , fueron catalogadas como preeclampsia severa y se terminó el embarazo por parto abdominal. Este resultado es diferente a los resultados, publicados por otros autores en los que la preeclampsia severa es mayor que las preeclampsia leve. Como se observa en la **figura 1** en el que se muestra una comparación del histórico del HBT para el año 2012. En el que se puede observar que la preeclampsia severa es 7.7%, inferior al 65% reportado pos Shimajuko en un estudio de formas atípicas de preeclampsia (10) . Esta diferencia se explicaría porque, los estudios

previos, parten de la pesquisa de hipertensión para diagnóstico de preeclampsia por tanto, los pacientes registrados son necesariamente hipertensos leve o severos. Que coincide con el 73.3% de preeclampsia severa del histórico HBT-2012. Considerando que es un hospital de referencia se espera que se refieran los casos severos. Los casos de preeclampsia leve no son referidos o simplemente no se detectan.

En 3 casos en los que se planteó disfunción endotelial en el 2º trimestre del embarazo, por incremento exagerado de peso, incremento del hematocrito, incremento del volumen plaquetario medio > de 10.6 fentolitros y creatinina sérica mayor de 0.6 mg /dl. Los valores se estabilizaron después de las 30 semanas, culminando en parto eutócico a las 38 semanas y fue dada de alta sin complicaciones. La evolución de esta paciente, es inesperada no se había previsto en el estudio, pero es posible que mecanismos compensatorios sean activados, como respuesta a la agresión y mayor producción de tromboxanos inducido por el embarazo (17), de modo que el organismo de la gestante pudo culminar el embarazo en parto eutócico sin complicaciones. Lo cual sería explicada por la variabilidad individual que cada homínido tiene como carga genética, para responder a un determinado antígeno (17), que concuerda con la tesis de regulación genética de la tolerancia inmunológica; como mecanismo básico que sustenta la disfunción endotelial en todas sus forma clínicas. De las cuales la hipertensión es la forma clínica más severa como ha sido reportado por otros autores (10, 15,17).

Los otros 2 casos que después de la 30 semanas mostraron cierta mejora de los patrones clínicos disfuncionales, tuvieron parto eutócico a término después de las 37 semanas presentaron preeclampsia en el puerperio (hipertensión y proteinuria, uno de estos presento creatinina de 2.7 mg/dl), ambos evolucionaron favorablemente, no requirieron ventilación

mecánica ni hemodiálisis y fueron dados de alta sin complicaciones. De igual modo mecanismos de regulación inmunológica pudieron ser activados y temporalmente estabilizaron el proceso de tolerancia inmunológica, hasta el término; que podría estar en relación a la administración de corticoides (dexametasona 6 mg) entre las 30 y 31 semanas de embarazo. Administrado por vía IM, cada 12 horas, hasta completar 24 mg dosis total. Que corresponde al efecto inhibitorio del corticoide sobre la ciclooxigenasa (COX 1, 2), que bloquea la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, disminuye la activación y agregación plaquetaria, mecanismo que está directamente relacionado con el mecanismo de soporte de la disfunción endotelial(18).

Las figura 3 muestra que el 68% de las gestantes que ingresaron al estudio, recibieron 100 mg de aspirina por vía oral, desde el 2º trimestre hasta las 35 semanas como ha sido reportado por diversos estudios¹⁹; 28% recibieron 100 mg aspirina por día, iniciando después de la 25 semanas hasta las 35 semanas, la evolución de ambos grupos muestra mayor casos de preeclampsia en el grupo que inicio el tratamiento con aspirina después de las 25 semanas, Que coincide con los resultados reportados por otros autores (17,18,20), otorgando cierto efecto protector de la aspirina cuando esta se usa desde las 12 a 14 semanas, no obstante el valor $P > 0.05$ que indica que las diferencias no son significativas. Lo que sugiere que existen otros factores diferentes a la activación plaquetaria que participan en la preeclampsia.

La figura 4 y 5 muestra que el 59.6% de pacientes tuvo un hematocrito dentro del rango normal, el 32.7% presento un hematocrito mayor de 36 que sugiere hemoconcentración, y 7.7% presentó hematocrito por debajo de 26 compatible con anemia moderada. Como estos datos son diferentes a los reportados por Shimajuko en el 2013, quien reporta hemoconcentración en el 79 %, muy superior al presente estudio. Pero debemos considerar

que este estudio se realizó en pacientes con eclampsia y preeclampsia severa, pacientes que por su severidad podrían cursar con mayor hemoconcentración.

La figura 5 muestra el comportamiento del volumen plaquetario medio, en las pacientes en estudio, encontrando que el 60% presento incremento del volumen plaquetario medio. Que coincide con lo reportado por Shimajuko, quien reporta 84% de pacientes con VPM > 10.7 centilitros. El estudio se realizó en pacientes eclampsia y preeclampsia severa. Lo que podría explicar la diferencia.

Se concluye que el enfoque de disfunción endotelial, utilizado como estrategia de pesquisa, promueve la evaluación individualizada, estableciendo el patrón basal para cada gestante; permite identificar a la preeclampsia en estadio leve y facilita su tratamiento y disminuye la incidencia de la forma severa y la necesidad de servicios de cuidado intensivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Purkerson M, Vekerdy L. A.** *history of eclampsia, toxemia and kidney in pregnancy.* Am J Nephrology, 1999; 19:313-319.
2. **Xang Xia, Kellems R.** *Is preeclampsia an autoimmune disease.* Clinical Immunology, 2009; 133, 1–12.
3. **Guerin LR, Prins JR, Robertson S.** *Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment?* Hum Reprod Update. 2009;15(5):517-35.
4. **Lain KY, Roberts JM.** *Contemporary concepts of pathogenesis and management of preeclampsia.* JAMA, 2002; 187: 3183.
5. **Chaiworapongsa, T, Romero, R, Espinoza, J, et al.** *Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia.* Young Investigator Award. Am J Obstet Gynecol, 2004; 190:1541.
6. **Granger, JP, Alexander, BT, Bennett, WA, Khalil, RA.** *Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension.* Am J Hypertens, 2001; 14:178.
7. **Widmer, M, Villar, J, Benigni, A, et al.** *Mapping the Theories of Preeclampsia and the Role of Angiogenic Factors: A Systematic Review.* Obstet Gynecol, 2007; 109:168.
8. **José Salazar E, Reyes MR, González AR.** *P-selectina como marcador de reactividad endotelial en pacientes con preeclampsia.* MG Cir Ciruj 2004; 72: 121-124.
9. **Germain, SJ, Sacks, GP, Sooranna, SR, et al.** *Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles.* J Immunol, 2007; 178:5949.
10. **Shimajuko BR, Rodríguez H, Uriol R.** *Preeclampsia disfunción endotelial inducida por el citotrofoblasto.* Investigación docente UNT. 2012: 7.
11. **Sáez Cantero V C.** *Preeclampsia eclampsia de presentación atípica.* Prog Obstet Ginecol. 2012;55:326-8.
12. **Malvino E.** *Morbilidad Materna Aguda Severa (Near miss materno) – Copyright 2009. Buenos Aires, Argentina, e-mail: criticalobstetric@hotmail.com , pesquisado en <http://www.obstetriciacriticacom.ar/>.pdf a las 4.00 am del 7 de nov 2013.*

13. **Ramsay m, James MA, steer PJ, Weiner CP, Gonik B.** Guía de valores normales durante el embarazo. Ed. Harcourt S.A. 5° ed. España, 2002; 36.
14. **Guía Nacional de salud reproductiva.** Módulo obstétrico- *Control prenatal*. 2007;(II): 11.
15. **American College of Obstetricians and Gynecologists.** Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG practice bulletin #33. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013.
16. MINSA. Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo. Guía Nacional de Salud Reproductiva. 2004: 122 [http://bvs.minsa.gob.pe/local/dgsp/63_guiasnac.pdf] , pesquisado a las 13 horas del 12 de diciembre 2014.
17. **Luis Alberto Villanueva Egan, Susana Patricia Collado Peña.** Conceptos actuales de preeclampsia. *Rev Fac Med UNAM Vol.50 No.2 Marzo-Abril, 2007: 57* [<http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/>], pesquisado el 28 diciembre, 2013 a 05.00 horas.
18. **Pérez Ruiz A, Padrón LC, Valencia VF, SanjurjoVG y Ortueta TI.** Biosíntesis de los productos del ácido araquidónico y su repercusión sobre la inflamación. *Rev. Cub. Estomatol* 1998: 56-61.
19. **Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF.** Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane DatabaseSyst Rev* 2004: 34-37.
20. **Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S,** et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1319.