

ESTADOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO: REVISIÓN

PREGNANCY HYPERTENSIVE STATES: REVIEW

Lina Vanessa Beltrán Chaparro¹, Pablo Benavides², Jesús A. López Rios², William Onatra Herrera³

¹ Médico General. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A.; ² Médico General. U.D.C.A. Docente de Patología Humana y Semiología. U.D.C.A.; ³ MD M.Sc., Profesor Titular U.D.C.A. Profesor Especial Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. Correspondencia: William Onatra H. MD.MSc. Área de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A, Calle 222 No 55-30. Bogotá, Colombia, e-mail: w.onatra@udca.edu.co

Rev. U.D.C.A Act. & Div. Cient. 17(2): 311-323, Julio-Diciembre, 2014

RESUMEN

La enfermedad hipertensiva en el embarazo es una de las primeras causas de morbimortalidad. La siguiente revisión pretende dar una visión de su fisiopatología, a la luz de la biología molecular. Se analizan los factores de riesgo, basados en la evidencia, el diagnóstico y el manejo, según las guías nacionales e internacionales, que permite tener un enfoque actualizado de una patología frecuente, para el especialista y para el médico general. Los autores desean que este documento sea de utilidad en la práctica médica.

Palabras clave: Hipertensión y embarazo, pre eclampsia, eclampsia, síndrome HELLP.

SUMMARY

Hypertensive disease in pregnancy is one of the leading causes of morbidity and mortality. The following review aims to give an overview of its pathophysiology in the light of molecular biology, to analyze the risk factors based on the evidence, diagnosis and management according to national and international guidelines allows us to have an updated view of a common pathology for specialist and the general practitioner. The authors wish that this document will be useful in medical practice.

Key words: Hypertension and pregnancy, preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos en el embarazo son una complicación que, en Colombia, se estima causa del 35% de las muertes maternas (Buitrago *et al.* 2013). Ha recibido diferentes denominaciones, como toxemia gravídica, gestosis e hipertensión gestacional. Por ser una entidad con múltiples etiologías, el compromiso multisistémico que presenta ha

sido de interés para las entidades de salud y para las asociaciones dedicadas al estudio de la hipertensión durante el embarazo. Existe evidencia, que es una entidad que compromete el endotelio, con alteraciones locales y sistémicas, que explican el cuadro clínico y sus complicaciones (Henríques *et al.* 2014).

Un estado hipertensivo, se diagnostica cuando las cifras tensionales están por encima de 140x90mm de Hg, después de la semana 20 de gestación, en paciente previamente normotensa, sin proteinuria (Sibai, 2003).

Epidemiología: La hipertensión en el embarazo es una entidad frecuente, con una prevalencia, en Estados Unidos, entre un 6 y 12% (Bateman *et al.* 2012) y, en el Reino Unido, entre un 5 y 6% (James & Nelson-Piercy, 2004). La pre-eclampsia, se presenta entre un 5 y 8%, de todos los embarazos en países desarrollados y, un 10%, en regiones en vía de desarrollo (Hauth *et al.* 2000). Ocurre en mujeres nulíparas, entre un 6 y 17%, frente a la múltipara, que es de 2 y 4% (Bryant *et al.* 2005) y, en mayor porcentaje, en raza negra más que en blanca (Boucoiran *et al.* 2013); es más frecuente en embarazos gemelares, 15-20% (Leeman & Fontaine, 2008) y un 25%, cursan con nefropatía crónica (Vest & Cho, 2014).

A nivel mundial, la pre-eclampsia y eclampsia contribuyen entre un 10 y 15% de la mortalidad materna. En Estados Unidos, la pre-eclampsia es la tercera causa de mortalidad materna, presentándose 540 muertes maternas, en el 2004, acompañada de embolismo y de hemorragia (ACOG, 2013). En Colombia, tiene una incidencia del 7% de los embarazos y una tasa de mortalidad del 42x100.000 nacidos vivos. Se asocia con mayores complicaciones para el binomio madre-feto (Connor-Gorber *et al.* 2012).

Objetivos: Esta revisión pretende dar una visión global de los diferentes factores relacionados con la hipertensión en el embarazo, su diagnóstico y manejo, basados en la evidencia.

En una forma simplificada, se describen las recomendaciones de las diferentes guías nacionales e internacionales, con el fin de poder disminuir la morbimortalidad de la mujer, en su vida reproductiva.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de esta revisión, se tuvo en cuenta las siguientes palabras clave: hipertensión en el embarazo, pre-eclampsia, eclampsia, crisis hipertensiva, diagnóstico y terapéutica en hipertensión gestacional y guías de manejo; fecha de búsqueda: enero de 1995 a enero de 2014; filtros Medline; idioma: Español, Inglés y Francés; referencias obtenidas: 94 y seleccionadas: 52.

Para la evaluación de la recomendaciones basadas en la evidencia, se tuvieron en cuenta los siguiente criterios: I) Estudios controlados aleatorizados; II-1) Controlados sin aleatorización y II-2) Estudios de cohorte (prospectivo o retrospectivos) de casos y controles y, III) Opinión de autoridades o expertos. Los grados de recomendación: A) Una muy buena evidencia, meta-análisis, estudios controlados y aleatorizados; B) Evidencia moderada, estudios de casos y controles, establece relaciones de causalidad; C) Estudios con alto riesgo de sesgo, sin riesgo de causalidad y, D) Evidencia III-IV, no se recomienda por su alto riesgo de sesgo (SCOG, 2008).

Cuadro 1. Genes candidatos y polimorfismo implicados en la patogénesis de la pre eclampsia.

MECANISMOS	GENES	SÍMBOLO	POLIMORFISMO
PROTEÍNA VASOACTIVA	Angiotensinógeno	AGT	235Met>Thr
	Enzima convertidora de angiotensina	ACE	I/D intron 16
TROMBOFILIA Y FIBRINOLISIS	Factor V de Leiden	F5	506Gln>Arg
	Metilentetrahidrofolato reductasa	MTHRF	C667T
	Protrombina	F2	G20210A
	Factor 1 Activador del plasminógeno	SERPINE1	Promotor /delecion
	Integrina glicoproteína IIIa	GPIIIA	C98T
ESTRÉS OXIDATIVO	Apolipoproteína E	APOE	C886T
	Epóxido hidrolasa microsomal	EPI-IX	11eTyr>His
	Glutation- S- transferasa	GST	A313G
FUNCIÓN ENDOTELIAL I	Óxido nítrico sintasa 3 endotelial	eNOS3	298Glu.ASP
	Receptor Factor de crecimiento vascular endotelial-1	VEGRF1	TG repeat
	Factor de crecimiento vascular endotelial	VEGF	C936T
INMUNOGENÉTICA	Factor de necrosis tumoral a	TNF	G-308A
	Interleuquina 10	IL10	G1082A

RESULTADOS

Fisiopatología: Se han descrito diferentes hipótesis sobre la etiología que, en un momento, esta entidad fue llamada la “enfermedad de las hipótesis”, existiendo un acuerdo general, que es debida a una alteración vascular endotelial (Brennan *et al.* 2014). La Enfermedad Hipertensiva en el Embarazo es una entidad compleja y multisistémica, donde numerosos modelos han intentado explicar su patogénesis. Dentro de las diferentes hipótesis, se postula que la respuesta inmune materna, ante el estímulo alogénico del feto y la reducción de perfusión de oxígeno placentario por vasoespasmo arterial, provocan una invasión anormal de tejido trofoblástico en la pared uterina, en la semana 12-13 de gestación (Lyll *et al.* 2013). Todas estas alteraciones, se encuentran moduladas por diferentes genes.

Genes implicados en la pre-eclampsia: Cerca de 70 genes y polimorfismos han sido seleccionados como elementos implicados en la pre-eclampsia, incluyendo Angiotensinógeno (235Met>thr), Enzima convertidora de Angiotensina (I/D intron 16), Metilentetrahidrofolato reductasa (C667T), Protrombina (G20210A), Glutation –S-transferasas (A313G) y proteínas vasoactivas (Williams & Morgan, 2012) (Cuadro 1).

Invasión citotrofoblástica: En pre-eclampsia, las células trofoblásticas no invaden más allá de la decidua (recubierta ute-

rina) del miometrio, de modo que las arterias espirales se mantienen en un estado de alta resistencia, bajo flujo, con hipoperfusión e hipoxemia de los vasos placentarios. En este mecanismo, se le ha dado importancia a la inmunología de la pre-eclampsia, con la intervención de citoquinas (Interleuquina 10) y factores de crecimiento, como el factor de necrosis tumoral (FNT), producidos por células trofoblásticas (Mohajertehran *et al.* 2012).

El deterioro de la inmunidad materna durante la gestación, se complica con la vasoconstricción vascular, la hipoxia, la tensión y la disminución de los factores angiogénicos. La invasión trofoblástica anormal, en algunos embarazos, lleva a la hipoxia placentaria, con liberación de citoquinas y factores inflamatorios, produciendo daño endotelial (Estrada-Gutiérrez *et al.* 2011), causante de los diferentes efectos fisiopatológicos de la pre-eclampsia, como el Síndrome HELLP (Hemolisis, elevación de enzimas hepáticas, plaquetas bajas), enfermedad cerebrovascular (ECV), hipertensión, desequilibrio entre tromboxano y la prostaciclina, implicando un daño en la circulación útero-placentaria (de Maat & Groot, 2011).

Disfunción placentaria: Durante la gestación, la Unidad Vascular Materno Placentaria, se convierte en un sistema de baja resistencia, alto flujo y baja presión, debido al engrosamiento de las arterias espirales, al cambio endotelial y de la lámina interna trofoblástica. En la pre-eclampsia, estos cambios son limitados, con lo que se produce arterioesclerosis de las arteriolas espirales y basales, disminuyendo así el flujo útero-placentario, por vasoconstricción, produciendo isquemia e infartos placentarios, que favorecen la necrosis tisular (Cox *et al.* 2011). Estas modificaciones originan la rotura de los vasos cotiledianos placentarios y hemorragia retroplacentaria, que desencadena desprendimiento prematuro de placenta o *Abruptio placentae* (Chang *et al.* 2009).

La disfunción plaquetaria en la pre-eclampsia, se encuentra mediada por activación de las plaquetas, disminución de la sensibilidad a la prostaciclina y aumento de la liberación de tromboxano y serotonina y, además, da lugar a más agregación plaquetaria y sobrerregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) útero-placentario (Dvorak, 2002). La lesión tisular facilita la liberación de tromboplastina que, a nivel renal, produce agregación de fibrina y vasoconstricción de los vasos renales, con lo cual, se incrementa la permeabilidad a la albumina y proteínas. El *edema*, se produce por la liberación de aldosterona secundaria, a la activación del eje RAA, que favorece la retención de agua y de sodio (Zafarmand *et al.* 2008).

Disfunción endotelial: El endotelio es un tejido especializado, encargado de mantener el flujo de los diferentes componentes sanguíneos, de promover la respuesta inflamatoria e in-

mune y la actividad contráctil del músculo liso. Al producirse una lesión endotelial, se liberan sustancias químicas multifuncionales, a nivel periférico y local. En la pre-eclampsia, además se incrementa la permeabilidad de las membranas y aumenta la sensibilidad de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), Angiotensina II y el receptor de angiotensinogeno, provocando un vasoespasmo severo, con compromiso de la perfusión tisular, alteración en la producción de prostaciclina endotelial, elevación del Factor de Von Willebrand y de los niveles de fibronectina, activación de los neutrófilos con la consecuente liberación de elastasas y proteasas. La expresión de todos estos factores favorece la lesión endotelial y la producción de Radicales Libres (especies tóxicas de oxígeno reactivo (Reactive Oxygen Species -ROS-) (Cnossen *et al.* 2008), que empeoran el daño, exacerbando la vasoconstricción, activando los factores procoagulantes que favorecen la trombosis y la liberación de factores de crecimiento vascular endotelial (Mutze *et al.* 2008).

El desbalance de los factores angiogénicos y antiangiogénicos lesiona, progresivamente, el endotelio. Se ha implicado al crecimiento vascular endotelial (VEGF) en el mecanismo de la angiogénesis, por activación de dos receptores: uno, tirosina-quinasa -1 (FLT-1) y, otro, el VEGF-2. Otro factor implicado es el crecimiento placentario (PGF), miembro de la familia de los factores de crecimiento endotelial, pero producido en la placenta, el cual, unido a FLT-1, previene las lesiones transmembrana endotelial. En la pre-eclampsia, se elevan estos factores, agravando la lesión endotelial (Askie *et al.* 2007). Otro de los mediadores implicados en la función endotelial es el óxido nítrico (NO) producido en el músculo liso vascular endotelial y activado por la guanilato ciclasa. Esta enzima sintetiza la guanosina ciclasa monofosfato a guanosina trifosfato, llevando a la acumulación de guanosina monofosfato, que activa vías intracelulares, produciendo una relajación vascular endotelial (Savaj & Vaziri, 2012). Además, el NO sirve es antioxidante, inhibidor plaquetario y regula sustancias anticoagulantes y antitrombogénicas. En la pre-eclampsia, el NO se encuentra alterado, agravando la vasoconstricción endotelial (Qi *et al.* 2013).

Efectos maternos: Estas alteraciones vasculares placentarias y endoteliales en la pre-eclampsia lesionan todas las estructuras orgánicas de la mujer en el embarazo, comprometiendo órganos blancos (Cuadro 2), como el sistema nervioso central, alveolos, miocardio, hepatocito, glomérulo renal, endotelio vascular y el sistema inmune.

Clasificación: La hipertensión, durante el embarazo, ha tenido diferentes clasificaciones, de acuerdo a los grupos de estudio. Se han adoptado, entre otras, la propuesta de las Guías emitidas por parte del Ministerio de Salud de Colombia 2014 (Buitrago *et al.* 2013); las Guías del manejo del síndrome hipertensivo del embarazo de la Secretaría de

Cuadro 2. Efecto de la pre-eclampsia sobre los principales órganos blanco.

SISTEMA	DESCRIPCIÓN
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	<ul style="list-style-type: none"> Cefalea, tinnitus, visión borrosa, mareo, náusea, vómito, hiperexcitabilidad. Cambios mentales transitorios. Irritabilidad neuronal. Convulsión colapso vasomotor. NEUROLÓGICO Hiperreflexia, aumento del clonus, adormecimiento miembros distales. Reflejos osteotendinoso exagerados. Clonus Patelar (Tate & Bushnell, 2011).
SÍNDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO	<ul style="list-style-type: none"> Edema en la vía aérea superior. Hemorragias intraparenquimatosas. Extracción de O₂ menor al 30%, debido a disminución en la captación arterial de O₂ y en la combustión de O₂ tisular Depósitos de Fibrina en la vasculatura pulmonar (Mutze <i>et al.</i> 2008). Edema pulmonar. Disminución en lo niveles de prostaglandina F₂@. Hipoperfusión intermitente placentaria acompañada de estrés oxidativo (ROS: especies reactivas de oxígeno). Respuesta inflamatoria sistémica (Filho <i>et al.</i> 2010).
CARDIOVASCULAR	<ul style="list-style-type: none"> En el embarazo normal, se presenta una disminución de la tensión arterial en el primer trimestre, con un pico hacia la mitad del segundo (5-10 mmHg, en la presión sistólica y 10-15 mmHg, en la presión diastólica, retornando a su línea de base en el tercer trimestre. Aumento en el volumen plasmático, del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo renal. Aumento del volumen vascular, con una caída en la resistencia vascular periférica.
	<ul style="list-style-type: none"> En la pre-eclampsia, se presenta un aumento de la resistencia vascular periférica (SVR), con disminución del gasto cardíaco. Aumento de la presión arterial sistólica y diastólica (hipertensión). La vasoconstricción vascular aumenta la SVR; este vasoespasmo sumando a la hemoconcentración y a la hipovolemia, aumenta la Viscosidad Sanguínea, empeorando la perfusión tisular. El aumento exagerado, al cual, está sometido el músculo cardíaco, produce cambios estructurales, como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), degeneración hialina y hemorragias subendocárdicas (Cardiomiopatía) (Rana <i>et al.</i> 2014).
HEPÁTICO	Aumento de transaminasas, edema hepático, dolor flanco derecho o epigastrio por distensión de la cápsula de Glisson, hemorragia intrahepática , insuficiencia hepática, hematoma subcapsular (Lata, 2013).
VASCULAR	<ul style="list-style-type: none"> Endoglobina. El tejido placentario libera sustancias antiangiogénicas –como <i>endoglobina soluble</i> que, al llegar a la circulación materna, actúa como antagonistas del Factor de crecimiento vascular endotelial (VEFG), modificando la función endotelial y la angiogénesis de las arterias espirales. El tejido endotelial presenta estrés oxidativo, produciendo un desbalance en la secreción de sustancias antitrombóticas/protrombóticas (trombocitopenia) y aumento de los procesos inflamatorios endoteliales (Veerbeek <i>et al.</i> 2013). Experimentalmente: hipoperfusión en arterias ováricas resulta en proteinuria. Aumento de interleuquina 6. Homocisteína: Se ha considerado como un marcador de riesgo cardiovascular. En el embarazo, se le ha atribuido su relación con el flujo uteroplacentario. Se encuentra en niveles aumentados en abortos recurrentes espontáneos (Sharma <i>et al.</i> 2013). Se ha descrito el polimorfismo C677T de la enzima metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que lleva a la disminución en la actividad de la enzima y aumento de los sus metabolitos (Williams & Morgan, 2012).
RENAL	<ul style="list-style-type: none"> Lesión celular originada por la disfunción feto-placentaria y liberación de sustancias intracelulares, derivadas del ácido araquidónico. Se presenta Endoteliosis de los capilares glomerulares con edema de las células de glomérulo y depósitos de fibrina, con disminución de la tasa de filtración glomerular, debido a la disminución flujo sanguíneo renal. El daño del glomérulo renal, de los capilares y de los túbulos aumenta la permeabilidad y disminuye la reabsorción de proteínas, originando Proteinuria con pérdida de albumina y baja presión coloidosmótica, con aparición del edema pulmonar (Síndrome de distress respiratorio agudo ARDS) (Mutze <i>et al.</i> 2008). La alteración en la Filtración Glomerular disminuye la depuración de uratos, con aumento en los niveles de ácido úrico, disminución en la depuración de nitrógeno ureico (BUN) y la Creatinina. Niveles de ácido úrico mayores a 7,5mg/dL y depuración de Creatinina, menor a 75ml/min, sugieren compromiso renal severo.

RENAL	<ul style="list-style-type: none"> • La disminución del flujo sanguíneo renal, el aumento en los niveles séricos de Aldosterona por Incremento de la Angiotensina, favorecen la retención de agua y sodio. • El aumento de la permeabilidad vascular originado por la lesión endotelial permiten un exceso de agua y de proteínas del espacio intravascular al extravascular, favoreciendo la hemoconcentración, la hipovolemia, la hipoproteinemia y los edemas (Flack <i>et al.</i> 2010).
INMUNOLÓGICO	<ul style="list-style-type: none"> • El feto se comporta como un homoinjerto respecto a la madre y la repuesta inmune es un factor determinante en el desarrollo del embarazo. • El aumento de riesgo de pre-eclampsia, en el primer embarazo, sugiere una alteración de la respuesta inmune.
	<ul style="list-style-type: none"> • La expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (HCM) invaden el espacio extravascular citotrofoblástico con modificaciones en los antígenos leucocitarios (HLA)-E, HLA-F y HLA-G y moderado polimorfismo de la Cla 1ª HLA-C. La interacción entre el trofoblasto HLA-C y la inmunoglobulina células killer (KIR), se expresa en células del miometrio, para regular la invasión trofoblástica, punto vital en el desarrollo placentario. Existe evidencia que cierta combinación celular de KIR materna/HLA-C fetales aumentan los defectos de placentación, que llevan a la pre-eclampsia (Lash <i>et al.</i> 2011).

Salud de Bogotá (Garzón *et al.* 2010); del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG, 2012); de la Sociedad Canadiense de Obstetricia y Ginecología (SCOG, 2008); del Colegio Real de Obstetricia y Ginecología (RCOG, 2011); del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia ((Leis-Márquez *et al.* 2010) y New Zealand Obstetricians and Gynaecology (Lowe *et al.* 2009) (Cuadro 3).

Los estados hipertensivos en el embarazo, se clasifican: 1) Hipertensión gestacional; 2) Pre-eclampsia; 3) Pre-eclampsia severa; 4) Eclampsia; 5) Hipertensión severa y, 6) Hipertensión crónica.

Diferentes estudios poblacionales evidencian que el 1% de los embarazos se encuentran complicados con hipertensión

Cuadro 3. Clasificación de los estados hipertensivos en el embarazo.

CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN
HIPERTENSIÓN GESTACIONAL	Hipertensión que se presenta después de la semana veinte de gestación, proteinuria negativa. En el postparto (12 semanas) cifras tensionales normales (Hipertensión Transitoria). Cifras elevadas (Hipertensión crónica) (III-D).
PRE-ECLAMPSIA	Hace referencia a la presencia de cifras tensionales mayores o iguales a 140/90mmHg, proteinuria mayor a 300mg/24h, Creatinina Sérica elevada (>30 mg/mmol), en la gestante con embarazo mayor a 20 semanas o hasta dos semanas posparto.
PRE-ECLAMPSIA SEVERA	Cifras tensionales mayor o igual 160x110 mmHg y síntomas con compromiso de órgano diana. Puede cursar con cefalea, visión borrosa, fosfenos, dolor en flanco derecho, vómito, papiledema, Clonus mayor o igual a 3+, hipersensibilidad hepática, Síndrome HELLP, trombocitopenia (plaquetas menores a 150.000 mm ³ , elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), enzimas hepáticas elevadas (ALT o AST).
ECLAMPSIA	Es una complicación de la pre-eclampsia severa, frecuentemente acompañada de síntomas neurológicos, que incluye: convulsiones (eclampsia), hiperreflexia, cefalea, alteraciones visuales (fotopsia, escotomas, ceguera cortical, vasoespasmo retinal), enfermedad cerebro vascular, edema pulmonar, <i>abruptio placentae</i> , puede aparecer hasta el décimo día postparto (II-2B).
HIPERTENSIÓN SEVERA	Cifras de tensión arterial mayores o iguales a 160x110mm Hg.
HIPERTENSIÓN CRÓNICA	Definida como la presencia de hipertensión arterial mayor o igual a 140x90 mmHg antes del embarazo, antes de la semana veinte de gestación o hasta la semana sexta postparto, (III-D) (Flack <i>et al.</i> 2010). Asociada o no a proteinuria. La hipertensión crónica más pre-eclampsia sobregregada hace referencia al desarrollo de pre-eclampsia o eclampsia en una mujer con hipertensión crónica preexistente (II-2B).

preexistente; 5-6%, acompañada de hipertensión gestacional sin proteinuria y 1-2%, asociada a pre-eclampsia, especialmente, en mujeres mayores de 40 años o con sobrepeso (Leis-Márquez *et al.* 2010).

Factores de riesgo: Se pueden agrupar en moderado y de alto riesgo, como se muestra en la tabla 1 (Buitrago *et al.* 2013; ACOG, 2012).

Diagnóstico: En la evaluación diagnóstica, se tendrán en cuenta los datos obtenidos: 1) Historia clínica prenatal; 2) Hallazgos al examen físico y, 3) Resultado de los exámenes paraclínicos. Para el embarazo, se recomienda controles cada cuatro semanas hasta la 32; luego, cada dos semanas hasta la 36 y, cada semana, hasta la 40, según evolución clínica. Valoración por especialista, a partir de la semana 20 y 32, como mínimo (Garzón *et al.* 2010). En los casos de

Tabla 1. Factores de riesgo relativo para pre-eclampsia y nivel de evidencia.

ANTECEDENTES	RR. Ajustado (IC-95%)	Nivel de evidencia
Riesgo Moderado		
> 40 años multípara	1,96 (1,34-2,87)	Ila
> 40 años primípara	1,68 (1,23-2,29)	Ila
Primigravida	2,91 (1,28-6,61)	Ila
Antecedentes familiares (madre)	2,90 (1,70-4,93)	Ila
IMC >35 pre-embarazo	2,47 (1,66-3,67)	Ila
Embarazo gemelar	2,93 (2,04-4,21)	Ila y IIb
Infección urinaria	1,57 (1,45-1,70)	
Alto riesgo		
Pre-eclampsia previa	7,19 (5,85-8,83)	Ila
Diabetes tipo 1	3,56 (2,54-4,99)	Ila
Anticuerpos anti fosfolípido	9,72 (4,34-21,75)	Ila
Periodontitis	1,94 (1,37-2,77)	IIb
IMC > 35	1,55(1,28-1,88)	Ila (III)
Presión sistólica > 130mmHg	2,37 (1,78-3,15)	IIb
Presión arterial diastólica mayor 80 mm Hg > 80 mmHg	1,38 (1,01-1,87)	IIb

enfermedad hipertensiva en el embarazo, los controles y la monitorización fetal, se deben realizar cada 15 días y, en los casos severos, hospitalizar.

Historia clínica: Se tendrán en cuenta los factores de riesgo y sintomatología de la paciente, de acuerdo a los criterios clínicos y clasificación, descritos anteriormente, para de los diversos estados hipertensivos en el embarazo. Se empleó el Registro de historia clínica, diseñada por el Centro Latinoamericano de Perinatología Salud de la Mujer y Reproductiva (CLAP) (Fescina *et al.* 2010).

Examen físico: Permitirá confirmar y constatar los signos descritos para los diferentes estadios de la hipertensión gestacional.

Evaluación paraclínica: Se recomienda, en general, Grupo sanguíneo, Serología, Cuadro hemático, VSG, Recuento de plaquetas, Parcial de orina, Proteinuria en orina de 24 horas (Lindheimer & Kanter, 2010), Glicemia, Transaminasas (ALT, ASL), Ácido úrico, Creatinina, Nitrógeno ureico, Ecografía obstétrica con Doppler de circulación fetal, placentaria y arterias uterinas (Meler *et al.* 2010).

En un meta-análisis de estudio de cohortes prospectivas - retrospectivas y caso -control en términos de Sensibilidad (Se), especificidad (Esp), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) (Tabla 2), se destacan, como los más relevantes en especificidad, la Alfafetoproteína, la Gonadotropina corionica y la onda de flujo, en el doppler de arterias uterinas (Grill *et al.* 2009).

Tabla 2. Pruebas predictivas para pre eclampsia.

Prueba*	Se(%)	(IC95%)	Esp(%)	(IC95%)	VPP(%)	VPN(%)
**AFP	9	(5-16)	96	(94-98)	5	98
**HCG	24	(16-35)	89	(86-92)	5	98
E2 conjugado	26	(9-56)	82	(61-93)	4	98
Ácido úrico	36	(22-53)	83	(73-90)	5	98
ADN fetal	50	(31-69)	88	(80-93)	10	99
Fibronectina total	65	(42-83)	94	(86-98)	22	99
Excreción calcio en orina	57	(24-84)	74	(69-79)	5	98
Calcio/ Creatinina	50	(36=64)	80	(66-89)	6	98
Proteinuria total	35	(13-68)	89	(79-94)	8	98
Albuminuria	70	(45-87)	89	(79-94)	14	99
Micro-Albuminuria	19	(12-28)	75	(73-77)	2	97
Doppler en arterias uterinas						
I. Pulsatilidad	48	(29-69)	87	(75-94)	9	98
***Notching bilateral	48	(34-62)	92	(87-95)	13	99
I. Resistencia	66	(54-76)	80	(74-85)	8	99

* Sensibilidad (Se), Intervalo de confianza (IC 95%), Especificidad (Esp), Valor predictivo positivo (VPP), Valor predictivo negativo (VPN).

** AFP: Alfetoproteína. HCG: Gonadotropina corionica.

*** Notching: Muestra proto-diastólica en la onda de velocidad de flujo.

Tratamiento: En relación al manejo del trastorno hipertensivo asociado al embarazo (THAE), la paciente deberá recibir una clasificación, de acuerdo a los criterios clínicos y paraclínicos (Turner, 2010).

Hipertensión gestacional (Duley *et al.* 2010):

Recomendaciones	Manejo
<ul style="list-style-type: none"> Control por especialista en ginecología y obstetricia. T.A.: 140/90 mmHg y 149/99 mmHg, se recomienda: consulta médica semanal; monitorizar con pruebas diagnósticas para bajo riesgo. No tratamiento antihipertensivo: T.A.: 150/100 – 159/109 mmHg, se recomienda: dos consultas por semana; monitorizar función renal, electrolitos, células sanguíneas, transaminasas y bilirrubinas. Cada visita valorar proteinuria relación proteinuria/creatinina 	<ul style="list-style-type: none"> T.A. > 150x100 mmHg: Labetalol o Nifedipino. Contraindicación Labetalol, utilizar Metildopa o Nifedipino. Hospitalizar sólo si no se garantiza su control y su seguimiento. Control de T.A. diaria.

Pre-eclampsia leve (PPE): Si la paciente cursa con pre-eclampsia leve y su embarazo es menor de 34 semanas, se considera PPE, lejos del término de probable origen placentario. En este caso, el manejo es expectante, con monitoreo semanal materno y fetal. SCOG grado b, nivel evidencia I. 42 (SCOG, 2008).

Recomendaciones	Manejo
<ul style="list-style-type: none"> • Fondo de ojo • Control de T.A. dos veces por semana/monitoreo de T.A. • Monitoreo fetal dos veces por semana, no estresante, perfil biofísico y evaluación del Índice de Líquido Amniótico (ILA). • Paraclínicos semanales, hemograma, perfil renal, proteinuria, pruebas función hepática. • En el contexto de la paciente con PEE leve, sin criterios de severidad y paraclínicos iniciales normales, NO se recomienda hospitalización. Grado D nivel I. • Parto no antes de la semana 34. • En casos refractarios a tratamiento, corticoides y una unidad neonatal. Grado A (Leeman & Fontaine, 2008). Vía del parto, según el Índice de Bishop. • Inducción > 37 semanas, cuello favorable. Prostaglandinas para madurez cervical. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio de terapia farmacológica, si se presentan cifras tensionales diastólicas mayores o iguales a 100 – 105mmHg. ACOG NIVEL C. 43. • Mantener cifras tensionales meta, entre 130/139 y 80/89 mmHg, en presencia de comorbilidades asociadas. GRADO C NIVEL III. • T.A. > 150x100 mmHg: Labetalol o Nifedipino. • Contraindicación Labetalol. Utilizar Metildopa o Nifedipino. • Betametasona: 12Mg/IM cada 24h, dos dosis y Dexametasona: 6Mg/IM cada 6h, por 4 dosis. • Misoprotol 25mcg, aplicados en el fondo de saco vaginal posterior, cada 6h, hasta 3-4 dosis. Oxitocina después de 6h de terminada la última dosis del Misoprotol. Iniciar con 4mÚ y aumentar 2mÚ, cada 20 minutos, hasta llegar a 24mÚ.

Pre-eclampsia severa (ACOG, 2012): Hospitalizar si paciente cursa con PEE severa, lejos del término, presencia de signos de compromiso multiorgánico. SOGC GRADO B NIVEL II.

Recomendaciones	Manejo
<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizar, definir grado de complicación, estadificación o inducción, si es posible, o parto quirúrgico. • Embarazo mayor o igual a 37 semanas. SCOG GRADO B NIVEL III. Edad gestacional mayor o igual a 34 semanas, con compromiso materno o fetal. La maduración cervical, si el parto vaginal está indicado, a pesar de Bishop desfavorable. • Anestesia – analgesia regional, confirmándose pruebas de coagulación normales en la madre. La inducción del trabajo de parto a término no modifica los resultados maternos. Nivel evidencia II – SCOG. Los IECAS y ARA II, están contraindicados. • Remisión a III Nivel. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nada Vía Oral. • Líquidos: Lactato de Ringer Bolo inicial de 250 – 50cc, continuar a 120c.c./hora (déficit 68cc/kg), con gasto urinario < a 0,5 c.c./kg/hora. • Sulfato de Magnesio: Impregnación 4-6g en 100c.c. de Lactato de Ringer, pasar en 30 minutos, continuar con 1- 2g/h. • Sonda Vesical. Dos venas con catéter 16. • Presión venosa Central (PVC), si el gasto urinario es < de 0,5c.c/kg/h. • Control de signos vitales cada hora, de reflejos, líquidos administrados y eliminados (LA/LE). • Solicitar paraclínicos: Cuadro hemático, recuento plaquetas, creatinina, transaminasas, ácido úrico, parcial de orina, HDL, albuminuria, depuración de creatinina, proteinuria en 24 horas, extendido de sangre periférica. • Maduración pulmonar.

Cifras tensionales de 160/110mmHg o la presión arterial media > de 105 son criterio para iniciar antihipertensivos (Cuadro 4).

Cuadro 4. Cuadro comparativo de esquemas de manejo para la hipertensión en el embarazo de tres asociaciones internacionales.

SOCIEDAD CIENTÍFICA	Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG, 2012)	Sociedad Canadiense de Ginecología y Obstetricia (SCOG, 2008)	Colegio Real de Obstetricia y Ginecología (RCOG, 2011)
PEE LEVE	Hospitalizar inicialmente, si no factores riesgo, o compromiso materno fetal. MANEJO EXPECTANTE.	Hospitalizar inicialmente, sin no factores riesgo, o compromiso materno fetal. MANEJO EXPECTANTE.	Hospitalizar inicialmente, sin factores riesgo, o compromiso materno fetal. MANEJO EXPECTANTE.
PEE SEVERA	Hospitalizar. SSN 0,9 no grandes volúmenes, ACOG GRADO E NIVEL III. Sólo mantenimiento 80 -100cc hora. Monitorización continua de signos vitales, gasto urinario. Si el embarazo es menor de 34 semanas, iniciar maduración pulmonar fetal, con Betametasona. 12mg. IM cada 24 horas, 2 dosis.	Hospitalización. Monitorización continúa. No grandes volúmenes de líquidos endovenosos. Solicitar paraclínicos y valorar severidad PEE. Si embarazo menor de 34 semanas, iniciar maduración pulmonar fetal con Betametasona. 12mg. IM cada 12 horas, 2 dosis.	Si embarazo menor de 34 semanas, iniciar maduración pulmonar fetal con Betametasona. 12mg. IM cada 12 horas, 2 dosis.
CRISIS HIPERTENSIVA	Labetalol – PRIMERA ELECCIÓN – ACOG NIVEL B. <ul style="list-style-type: none"> 20mg IV bolo, evaluar respuesta cada 5 – 10 min. Si no mejora, iniciar titulación 40, 80, hasta 300mg. Infusión continua. 1-2mg/ minuto. Hidralazina. <ul style="list-style-type: none"> 5mg. Bolo cada 5-10min. Nifedipino. <ul style="list-style-type: none"> 10mg VO, cada 10-20min. Hasta 30mg. Continuar con 30mg cada 8 horas. 	Recomienda inicio de medicación antihipertensiva. Cuando las cifras tensionales sean mayores o iguales a 160mmHg – PAD 110mmHG, primera elección. <ul style="list-style-type: none"> Labetalol. 20mg IV bolo, hasta 300mg. Infusión continua 1-2mg minuto. NE IA Nifedipino. 10mg. VO. Cada 30minutos. NE IA. Hidralazina. 5mg. Dosis inicial, bolo. Continuar con 10mg cada 30minutos. NE IB. 	PRIMERA ELECCIÓN: <ul style="list-style-type: none"> Labetalol 20mg. IV bolo. Continuar cada 10min a 20min. Hasta 300mg. NE IA Hidralazina. 5mg. IV en bolo. Continuar cada 30min. NE IA Nifedipino. Tab 10mg. Oral. Cada 20min.hasta 60mg. Según control de TA, continuar 30mg. Cada 8 horas. No sublingual. NE IA.
PROFILAXIS ANTICONVULSIVANTE	Sulfato de magnesio. Esquema ZUSPAN. Nivel terapéutico de magnesio 4,8-8,4mg/dL. Niveles de toxicidad. Terapéutica 5-8mg/dL. <ul style="list-style-type: none"> Pérdida del reflejo tendinoso 9-12mg/dL. Depresión respiratoria 15-20mg/dL. Colapso vascular > 25mg/dL. En caso de intoxicación aplicar Gluconato de Calcio 10mg IV de solución al 10%, en 10 min (Duley <i>et al.</i> 2010).	NO RECOMIENDAN EL USO DE SULFATO DE MAGNESIO, COMO ANTIHIPERTENSIVO. NE II -2B. ESQUEMA ZUSPAN	El sulfato de magnesio. Debe ser iniciado en las paciente con PEE severa, 24 antes del trabajo parto y 24 horas después del mismo NE IA. Dosis de carga 4g. Pasar en 10-20min. Continuar con dosis de mantenimiento 1g hora, por 24 horas. Si recurrencia de episodio convulsivo. NE GRADO A Nuevo bolo de 2g Continuar con mantenimiento 1,5 – 2g x hora. 24 horas. NE GRADO A. No se recomienda como primera elección uso de midazolam y fenitoina. IA.

NE. Nivel de evidencia. PEE. Pre-eclampsia.

Eclampsia (Abalos *et al.* 2014):

Recomendaciones	Manejo
<ul style="list-style-type: none"> • Similares a la pre-eclampsia severa. • Convulsiones presentes (36,48,49) • Manejo de las convulsiones: colocar a la paciente en posición decúbito lateral, prevenir la mordedura lingual. Aspirar secreciones y oxígeno. Desembarazar cuando recupere el estado de conciencia y las cifras tensionales se hallan estabilizado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfato de Magnesio IV, medicamento de elección para prevenir convulsiones. Nivel A. • Dosis de carga 4g. IV en 10-20min. Con infusión de 1g/hora x 24h. Continuar con dosis de mantenimiento 1g/hora, por 24h. Nivel A. • Convulsiones recurrentes adicionar 2-4g en 5 minutos. • No se recomiendan el uso de Fenitoina, Diazepam o Litio.

Hipertensión severa (Magee *et al.* 2008):

Recomendaciones	Manejo
<ul style="list-style-type: none"> • Recomendaciones similares a la pre-eclampsia severa. • Se recomienda mantener la T.A. en niveles menores de 140x90mm Hg. Nivel D. • Tomas T.A. mínimo 12 veces en 24 horas. Nivel D. • Vía del parto, según la clínica. Preferiblemente vía vaginal. Nivel C. 	<ul style="list-style-type: none"> • Durante el embarazo o postparto: Labetalol oral o IV Hidralazina IV, Nifedipino oral • Expansores de volumen o cristaloides si se usa. Hidralazina. Nivel A. • Betametasona 12mg IM c/24h, entre la semana 24-34, para inducir maduración pulmonar. Nivel D.

Hipertensión crónica (Mori *et al.* 2014):

Recomendaciones	Manejo
<ul style="list-style-type: none"> • Control por especialista en ginecología y obstetricia. • Mantener la T.A. por debajo de 150/100mm Hg. Nivel A. • Pacientes que ingieren inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI), Diuréticos, advertir del riesgo de malformaciones congénitas durante el embarazo y la posibilidad de cambiarlos. Nivel D. 	<ul style="list-style-type: none"> • T.A. > 150x100mm Hg: Labetalol o Nifedipino. • Contraindicación o alergia al Labetalol, utilizar Metildopa 250mg vía oral, cada 8h o Nifedipino 30mg oral, cada 8h o Clonidina 150mcg oral, cada 12h. Nivel III B.

Profilaxis: Se recomienda el uso de Aspirina de 75-100mg día, a partir de la 12 semana hasta un día antes del parto; esta profilaxis solamente ha demostrado beneficio en pacientes hipertensas crónicas o aquellas con antecedentes de pre-eclampsia temprana, en gestaciones anteriores y no está recomendada para la población general de gestantes. Calcio 1.200mg, a partir de la semana 14. Nivel A. No hay evidencia del uso de Magnesio, Ácido fólico, Vitamina C y E, Omega, Ajo, Licopeno y Coenzima Q, como preventivos de hipertensión en el embarazo Nivel A (Roberts *et al.* 2010).

Conflicto de intereses: El manuscrito fue preparado y revisado con la participación de todos los autores, quienes declaramos que no existe ningún conflicto de intereses, que ponga en riesgo la validez de los resultados presentados.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABALOS, E.; DULEY, L.; STEYN, D.W. 2014. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 6;2:CD002252.
2. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). 2012. Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. Obstet. Gynecol. 119(2):396-407.
3. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). 2013. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 122(5):1122-1131.

4. ASKIE, L.M.; DULEY, L.; HENDERSON-SMART, D.J.; STEWART, L.A. 2007. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 369 (9575):1791-1798.
5. BATEMAN, B.T.; SHAW, K.M.; KUKLINA, E.V.; CALLAGHAN, W.M.; SEELY, E.W.; HERNÁNDEZ-DÍAZ, S. 2012. Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999-2008. *PLoS One* Apr 7(4):e36171.
6. BOUCOIRAN, I.; THISSIER-LEVY, S.; WU, Y.; WEI, S.Q.; LIU, Z.C.; DELVIN, E.; FRASER, W.D.; AUDIBERT, F.; MIROS STUDY GROUP. 2013. Risks for preeclampsia and small for gestational age: predictive values of placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, and inhibin. A in singleton and multiple-gestation pregnancies. *Am. J. Perinat.* 30(7):607-12.
7. BRENNAN, L.J.; MORTON, J.S.; DAVIDGE, S.T. 2014. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Microcirculation* 21(1):4-14.
8. BRYANT, A.S.; SEELY, E.W.; COHEN, A.; LIEBERMAN, E. 2005. Patterns of pregnancy-related hypertension in black and white women. *Hypertens. Pregnancy*. 24(3):281-290.
9. BUITRAGO, G.G.; CASTRO, A.S.; CIFUENTES, R.B.; OSPINO, M.P.G., ARÉVALO, I.R.; GÓMEZ, P.L. 2013. Guía de Práctica Clínica para el abordaje de las complicaciones hipertensivas asociadas al embarazo. *Rev. Col. Obstet. Ginecol.* 64(3):289-326.
10. CHANG, S.H.; KANASAKI, K.; GOICHEVA, V.; BLUM, G.; HARPER, J.; MOSES, M.A.; SHIH, S.C.; NAGY, J.A.; JOYCE, J.; BOGYO, M.; KALLURI, R.; DVORAK, H.F. 2009. VEGF-A induces angiogenesis by perturbing the cathepsin-cysteine protease inhibitor balance in venules, causing basement membrane degradation and mother vessel formation. *Cancer Res.* 69(10):4537-4544.
11. CNOSSEN, J.S.; VOLLEBREGT, K.C.; DE VRIEZE, N.; TER RIET, G.; MOL, B.W.; FRANX, A.; KHAN, K.S.; VAN DER POST, J.A. 2008. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 336:1117-1120.
12. CONNOR-GORBER, S.; SINGH, H.; POTTIE, K.; JARAMILLO, A.; TONELLI, M. 2012. Process for guideline development by the reconstituted Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 184(14):1575-81.
13. COX, B.; SHARMA, P.; EVANGELOU, A.I.; WHITELEY, K.; IGNATCHENKO, V.; IGNATCHENKO, A.; BACZYK, D.; CZIKK, M.; KINGDOM, J.; ROSSANT, J.; GRAMOLINI, A.O.; ADAMSON, S.L.; KISLINGER, T. 2011. Translational analysis of mouse and human placental protein and mRNA reveals distinct molecular pathologies in human preeclampsia. *Mol Cell Proteomics*. 10(12):M111.012526.
14. DE MAAT, M.P.; DE GROOT, C.J. 2011. Thrombophilia and pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost.* 37(2):106-110.
15. DULEY, L.; GÜLMEZOĞLU, A.M.; HENDERSON-SMART, D.J.; CHOU, D. 2010. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 10;(11) CD000025.
16. DVORAK, H.F. 2002. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J. Clin. Oncol.* 20:4368-4380.
17. ESTRADA-GUTIÉRREZ, G.; CAPPELLO, R.E.; MISHRA, N.; ROMERO, R.; STRAUSS, J.F.; WALSH, S.W. 2011. Increased expression of matrix metalloproteinase-1 in systemic vessels of preeclamptic women: a critical mediator of vascular dysfunction. *Am. J. Pathol.* 178(1):451-460.
18. FESCINA, R.H.; DE MUCIO, B.; MARTÍNEZ, G.; DIAZ ROSSELLO, J.L.; MAINERO, L.; RUBINO, M. 2010. Instrucciones de llenado y definición de la historia clínica perinatal. CLAP / OMS / SMR. No 1572: 1-82.
19. FILHO, E.V.; MOHR, C.; ACAJAN FILHO, B.J.; GADONSKI, G.; PAULA, L.G.; FERREIRA ANTONELO, I.C.; POLI-DE-FIGUEIREDO, C.E.; PINHEIRO-COSTA, B.E. 2010. A Flow-mediated dilatation in the differential diagnosis of preeclampsia syndrome. *Arq. Bras. Cardiol.* 94(2):195-200.
20. FLACK, J.M.; KEITH, C.; FERDINAND, K.C.; NASSER, S.A.; ROSSI, N.F. 2010. Hypertension in special populations: chronic kidney disease, organ transplant recipients, pregnancy, autonomic dysfunction, racial and ethnic Populations. *Cardiol. Clin.* 28(4):623-638.
21. GARZÓN, D.; AGUDELO, C.C.; PARDO, R.; GAITÁN, H.; GÓMEZ, P.I.; PINILLA, A.R.; BUSTOS, J.C.; SÁNCHEZ, C.L.; PINEDA, F. 2010. Guía 14. Atención de las complicaciones hipertensivas asociadas al embarazo. Ministerio de la Protección Social. Secretaria de Salud de Bogotá. p.37-52.

22. GRILL, S.; RÜSTERHOLZ, C.; ZANETTI-DÄLLENBACH, R.; TERCANLI, S.; HOLZGREVE, W.; HAHN, S.; LA-PAIRE, O. 2009. Potential markers of preeclampsia: a review. *Reprod. Biol. Endocrin.* 14:7-70.
23. HAÛTH, J.C.; EWELL, M.G.; LEVINE, R.J.; ESTERLITZ, J.R.; SIBAI, B.; CÜRET, L.B.; CATALANO, P.M.; MORRIS, C.D. 2000. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet. Gynecol.* 95(1):24-28.
24. HENRIQUES, A.C.; CARVALHO, F.H.; FEITOSA, H.N.; MACENA, R.H.; MOTA, R.M.; ALENCAR, J. 2014. Endothelial dysfunction after pregnancy induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet* 124(3):230-234.
25. JAMES, P.R.; NELSON-PIERCY, C. 2004. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart.* 90:1499-1504.
26. LASH, G.E.; NARUSE, K.; ROBSON, A.; INNES, B.A.; SEARLE, R.F.; ROBSON, S.C.; BÜLMER, J.N. 2011. Interaction between uterine natural killer cells and extravillous trophoblast cells: effect on cytokine and angiogenic growth factor production. *Hum. Reprod.* 26(9):2289-2295.
27. LATA, I. 2013. Hepatobiliary diseases during pregnancy and their management: An update. *Int. J. Crit. Illn. Inj Sci.* 3(3):175-182.
28. LEEMAN, L.; FONTAINE, P. 2008. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am. Fam. Physician.* 78:93-100.
29. LEIS MÁRQUEZ, M.T.; RODRÍGUEZ BOSCH, M.R.; GARCÍA LÓPEZ, M.A. 2010. Guías del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. *Ginecol. Obstet. Mex.* 78(6):S461-525.
30. LINDHEIMER, M.D.; KANTER D. 2010. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 115:365-375.
31. LYALL, F.; ROBSON, S.C.; BÜLMER, J.N. 2013. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. *Hypertension* 62(6):1046-1054.
32. LOWE, S.A.; BROWN, M.A.; DEKKER, G.A.; GATT, S.; MCLINTOCK, C.K.; MCMAHON, L.P.; MANGOS, G.; MOORE, M.P.; MÜLLER, P.; PAECH, M.; WALTERS, B. 2009. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aus. N. Z. J. Obstet. Gynecol.* 49(3):242-246.
33. MAGEE, L.; HELEWEA, M.; MOUTQUIN, J.M.; VON DADLSZEN, P. 2008. .Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Hypertension Guideline Committee; Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRHS) Scholars. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 30(3 Suppl):S1-48.
34. MELER, E.; FIGUERAS, F.; BENNASAR, M.; GOMEZ, O.; CRISPI, F.; GRATACOS, E. 2010. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 202(6):559.E1-4.
35. MOHAJERTEHRAN, F.; TAVAKKOL AFSHARI, J.; REZAIEYAZDI, Z.; GHOMIAN, N. 2012. Association of single nucleotide polymorphisms in the human tumor necrosis factor- α and interleukin 1- β genes in patients with pre-eclampsia. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 11(3):224-229.
36. MORI, T.; WATANABE, K.; IWASAKI, A.; KIMURA, C.; MATSUSHITA, H.; SHINOHARA, K.; WAKATSUKI, A. 2014. Differences in vascular reactivity between pregnant women with chronic hypertension and preeclampsia. *Hypertens. Res.* 37(2):145-150.
37. MUTZE, S.; RUDNIK-SCHONEBORN, S.; ZERRES, K.; RATH, W. 2008. Genes and the preeclampsia syndrome. *J. Perinat. Med.* 36(1):38-58.
38. QI, H.P.; FRASER, W.D.; LUO, Z.C.; JULIEN, P.; AUDIBERT, F.; WEI, S.Q. 2013. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of preeclampsia. *Am. J. Perinatol.* 30(10):795-804.
39. RANA, S.; KARUMANCHI, S.A.; LINDHEIMER, M.D. 2014. Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. *Hypertension.* 63(2):198-202.
40. ROBERTS, J.M.; MYATT, L.; SPONG, C.Y.; THOM, E.A.; HAÛTH, J.C.; LEVENO, K.J.; PEARSON, G.D.; WAPNER, R.J.; VARNER, M.W.; THORP, J.M. JR.; MERCER, B.M.; PEACEMAN, A.M.; RAMIN, S.M.; CARPENTER, M.W.; SAMUELS, P.; SCISCIONE, A.; HARPER, M.; SMITH, W.J.; SAADE, G.; SOROKIN, Y.; ANDERSON, G.B. 2010. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N. Engl. J. Med.* 362(14):1282-1291.

41. ROYAL COLLEGE OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGY (RCOG). 2011. Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical guideline. 107:2-53.
42. SAVAJ, S.; VAZIRI, N.D. 2012. An overview of recent advances in pathogenesis and diagnosis of preeclampsia. *IJKD*. 6(5):334-338.
43. SHARMA, S.; SINGH, M.; SHARMA, P.L. 2013 Mechanism of hyperhomocysteinemia-induced vascular endothelium dysfunction - possible dysregulation of phosphatidylinositol-3-kinase and its downstream phosphoinositide dependent kinase and protein kinase B. *Eur. J. Pharmacol.* 721(1-3):365-372.
44. SIBAI, B.M. 2003. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 102:181-192.
45. TATE, J.; BUSHNELL, C. 2011. Pregnancy and stroke risk in women. *Womens Health (England)*. 7(3):363-74.
46. THE SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA (SCOG). 2008. Diagnosis, evaluation and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 30(3):S1-S380.
47. TURNER, J.A. 2010. Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. *Interl J. Women's Health*. 2:327-337.
48. VEERBEEK, J.H.; SMIT, J.G.; KOSTER, M.P.; POST (UITERWEER, E.D.; VAN RIJN, B.B.; KOENEN, S.V.; FRANX, A. 2013 Maternal cardiovascular risk profile after placental abruption. *Hypertension*. 61(6):1297-1301.
49. VEST, A.R.; CHO, L.S. 2014. Hypertension in pregnancy. *Curr. Atheroscler. Rep.* 16(3):395.
50. WILLIAMS, P.J.; MORGAN, L. 2012. The role of genetics in pre-eclampsia and potential pharmacogenomic interventions. *Pharmacog. Pers. Med.* 5:37-51.
51. ZAFARMAND, M.H.; NIJDAM, M.E.; FRANX, A.; GROBBEE, D.E.; BOTS, M.L. 2008 The angiotensinogen gene M235T polymorphism and development of preeclampsia / eclampsia: a meta-analysis and meta-regression of observational studies. *J. Hypertens.* 26(9):1726-1734.

Recibido: Febrero 20 de 2014
Aceptado: Junio 4 de 2014

Como citar:

Beltrán Chaparro, L.V.; Benavides, P.; López Rios, J.A.; Onatra Herrera, W. 2014. Estados hipertensivos en el embarazo: revisión. *Rev. U.D.C.A Act. & Div. Cient.* 17(2): 311-323.