

Eclampsia y síndrome HELLP completo: el extremo de la complicación obstétrica

Al David Vázquez-Flores,¹ Andrés Domínguez-Borgua,² César Queza-Burgos,³ Diana Karen Cortés-Contreras,⁴ Jair Francisco Martín⁵

RESUMEN

La preeclampsia es un trastorno multisistémico cuyos criterios clínicos no han cambiado en la última década: edad gestacional mayor de 20 semanas, presión arterial mayor de 140/90 mmHg, tira reactiva con 1+ o muestra aislada de orina con 30 mg de proteínas en dos muestras de 4 a 6 h. En todo el mundo causa 10 a 15% de las muertes maternas, algunas fuentes epidemiológicas reportan hipótesis causales inmunológicas, trombóticas, genéticas, mala adaptación placentaria y estrés oxidativo. Esta enfermedad puede amenazar la vida e incrementar la morbilidad y mortalidad materna y fetal, con riesgo a siete años de hipertensión y microalbuminuria de 20%.

Palabras clave: preeclampsia, fisiopatología, síndrome HELLP, tratamiento.

ABSTRACT

Preeclampsia is a multisystemic disorder with clinical criteria which have not changed in the last decade: gestational age of 20 weeks, blood pressure above 140/90 mmHg, test strip with 1+ or spot urine sample with 30 mg of proteins in two samples of 4 to 6 h. Globally it represents 10% to 15% of maternal deaths, some epidemiological sources reported immunological, thrombotic, bad adaptation on placenta, oxidative stress and genetic factors as etiological hypothesis. This disease can threat life and increase maternal and child morbidity and mortality with risk of 20% to seven years of hypertension and microalbuminuria.

Key words: preeclampsia, pathophysiology, HELLP syndrome, treatment.

¹ Residente de cuarto año de Medicina.

² Jefe del servicio de Medicina Interna y profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna.

³ Médico internista e intensivista adscrito al servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos.

⁴ Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia.

⁵ Residente de tercer año de Medicina Interna.
Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM, Estado de México.

Correspondencia: Dr. Al David Vázquez Flores. Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM. Avenida Paseo de Ferrocarril esquina con Indeco, Tlalnepantla de Baz 54090 Estado de México, México; al_david24@hotmail.com

Recibido: 11 de marzo 2013.

Aceptado: mayo 2013.

Este artículo debe citarse como: Vázquez-Flores AD, Domínguez-Borgua A, Queza-Burgos C, Cortés-Contreras DK, Martín JF. Eclampsia y síndrome HELLP completo: el extremo de la complicación obstétrica. Med Int Mex 2013;29:424-430.

Paciente femenina de 30 años de edad, casada, técnica en hotelería, originaria del Estado de México y residente del municipio de Nicolás Romero; tenía antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial; como antecedentes personales ginecoobstétricos refirió dos parejas sexuales y dos cesáreas (la última fue cinco años antes), durante el último embarazo tuvo rotura prematura de membranas a las 32 semanas de gestación, negó enfermedad hipertensiva del embarazo. Tuvo control prenatal desde la séptima semana con cinco consultas prenatales. En el último mes recibió tratamiento por infección de vías urinarias.

La paciente negó padecimientos crónico-degenerativos, refirió tabaquismo ocasional de uno o dos cigarrillos desde los 15 años de edad. Inició el padecimiento el 10 de febrero de 2013 alrededor de las 17:00 h, con dolor abdominal

en el epigastrio, tipo punzante, que se irradiaba a ambos hipocondrios, de intensidad 8/10, con diaforesis, náusea que en tres ocasiones llegó al vómito de contenido gástrico, con edema de miembros pélvicos, sin acúfeno ni fosfeno. La paciente acudió con un médico particular a las 17:30 h, quien le administró un medicamento no especificado y la refirió a este Hospital Regional Tlalnepantla por probable colecistitis; sin embargo, durante el trayecto inició con cefalea holocraneana de intensidad 8/10, sin irradiaciones, con diaforesis profusa, persistencia del dolor abdominal y del acúfeno y fosfeno. Inicialmente la valoró un médico del servicio de Ginecología, quien encontró los siguientes datos: presión arterial de 180/100 mmHg, frecuencia cardiaca de 84 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 22 por minuto, temperatura 36.2°C. Los resultados de laboratorio al ingreso fueron: leucocitos 15.70, neutrófilos 89%, hemoglobina 12 g, hematócrito 37%, plaquetas 94 mil, glucosa 93 mg/dL, nitrógeno ureico 19.3, creatinina 0.9, bilirrubina total 1.5, directa 0.4, indirecta 1.10, aspartato aminotransferasa 1,274, alanina aminotransferasa 913, deshidrogenasa láctica 2,077, ácido úrico 7.3, examen general de orina con proteínas de 600 mg/dL, cilindros granulosos 1-2, con edema de miembros pélvicos. Se diagnosticó preeclampsia severa e inminencia de eclampsia, por lo que se activó el sistema de código mater y se trasladó inmediatamente al servicio de Terapia Intensiva, donde se solicitaron estudios de laboratorio completos y se indicó operación cesárea de urgencia. En el servicio de Urgencias se administró hidralazina, dosis única de 10 mg por vía intravenosa y nifedipino, dosis única de 10 mg por vía sublingual; se inició impregnación de sulfato de magnesio y continuó la infusión del mismo. La paciente ingresó a quirófano con presión arterial de 118/78 mmHg promedio total (se obtuvo un recién nacido único, vivo, de 35 semanas de gestación, peso de 1,950 g, Apgar de 8-9) y se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos a las 00:45 h, donde permaneció corto tiempo, finalmente se decidió su traslado aéreo al Hospital Materno Infantil ISSEMyM de Toluca, donde tuvo la siguiente evolución: durante el traslado aéreo y al momento del descenso inició con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, de 10 segundos de duración, que se mitigaron con 5 mg de diazepam, a su llegada a la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos tenía presión arterial de 130/90 mmHg, frecuencia cardiaca de 98 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 por minuto y temperatura de 36.8 C, en periodo postictal.

Por los datos de laboratorio de trombocitopenia severa se transfundió, la paciente despertó sin déficit neurológico, con persistencia de hiperreflexia generalizada; se mantuvo con esquema de sulfato de magnesio a 1 g por hora, se impregnó con DFH y se indicó dexametasona a dosis de 12 mg cada 12 h por vía intravenosa durante tres días. Se mantuvo con infusión de sulfato de magnesio a dosis de 1 g por hora, pero con persistencia de trombocitopenia y datos de síndrome HELLP completo, sin disminución de las plaquetas, con proteinuria y elevación de azoados. Se mantuvo sin crisis convulsivas, decidió suspenderse la infusión de sulfato de magnesio, que duró cuatro días, y se completó el esquema con dexametasona. Se solicitó la valoración del servicio de Nefrología del Centro Médico ISSEMyM Toluca para dar tratamiento sustitutivo renal, la paciente tuvo aumento de las plaquetas (mayor de 100,000); los médicos del servicio de Nefrología le indicaron terapia hemodialítica intermitente y se programó para sesión el 21 de febrero de 2013 con esquema de mantenimiento.

DISCUSIÓN

La preeclampsia tiene varios factores de riesgo que incluyen: antecedente de hipertensión arterial crónica, enfermedad renal crónica, diabetes, obesidad, edad igual o mayor de 35 años y ciertas anomalías características del embarazo, como embarazo molar y preeclampsia previa.¹ La preeclampsia causa morbilidad y mortalidad materno-fetal. Para su prevención se administraban magnesio, ácidos grasos omega 3, antioxidantes y vitaminas, que no han sido efectivos.²⁻⁷ En un metanálisis publicado en 2012, Bujold y su grupo³ encontraron que el ácido acetilsalicílico a dosis bajas (50 a 150 mg al día), administrado antes de la semana 16 del embarazo, reduce el riesgo de preeclampsia en partos pretérmino, pero no de preeclampsia en embarazos de término.³ En contraste, las guías de práctica clínica NICE de Reino Unido de 2010 recomiendan que en las pacientes con riesgo medio y alto de preeclampsia se administren 75 mg de aspirina al día desde la semana 12 hasta el nacimiento.⁸

Fisiopatología

La preeclampsia es una enfermedad de fisiopatología compleja, basada en una teoría genética, trombótica, inmunológica, con liberación de radicales libres y placentación

anormal;³ en un embarazo normoevolutivo el feto adopta ciertas características del endotelio materno, lo que no ocurre en la preeclampsia. En el útero el óxido nítrico es el principal factor regulador del tono de las arterias uterinas con anomalías en sus vías de formación en la preeclampsia, que se relaciona con ausencia de activación del VEGFR-1 Y VEGFR-2.^{7,8} En segundo lugar, el estrés oxidativo, la liberación de radicales libres y de citocinas, como la interleucina 6 (IL-6), que media la liberación de ET-1 y en las células glomerulares induce daño a los podocitos con interrupción de la nefrina, proteína básica en la hendidura diafragmática de la membrana de filtración glomerular. A esto se une el factor soluble de crecimiento endotelial 1, causante de la disfunción endotelial con síndrome HELLP, la anemia microangiopática, la hiperpermeabilidad vascular, la trombofilia, la proteinuria por endoteliosis y la hipertensión que ocurren para compensar la disminución del flujo en las arterias uterinas, causantes del retardo en el crecimiento intrauterino y la muerte fetal.¹⁻⁸ Los genes ligados a la preeclampsia son: el gen de la angiotensina en 1-q42-43 y eNOS en 7q36 y otros locus: 2p12, 2p25, 9p13 y 10q22.1.

En términos inmunológicos, la percepción de la unidad feto-placentaria es anormal, con disminución de HLA-G, HLA-E e inefectiva invasión de las arterias espirales por el citotrofoblasto.¹⁻⁸

Los estudios histológicos demuestran que existe un remodelado anormal e incompleto de las arterias espirales, con múltiples moléculas envueltas en la angiogénesis y hemostasia vascular durante ese periodo, como: VEGF, PIGF, sFlt1 y sEng, con mayor expresión de las últimas dos; lo anterior ocurre en un microambiente hipóxico de permeabilidad y crecimiento vascular.

El sEng participa como correceptor para el TGF- β 1 y 3, actúa como potente inhibidor para la diferenciación y migración trofoblástica; bloquea la activación y señalización del TGF- β a nivel vascular en conjunto con el sFlt-1, que se expresa aproximadamente dos a cinco semanas antes del cuadro clínico en la preeclampsia,⁹ lo que se correlaciona con la severidad de la enfermedad (Figura 1).

La sobreexpresión del sFlt1 en ratas produce hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular,⁹ lo que es amplificado por el sEng con daño vascular sobreañadido, síndrome HELLP y restricción del crecimiento intrauterino. Sin embargo, el VEGF como tratamiento elimina los signos de preeclampsia en ratas con concentraciones críticamente bajas de sFlt-1.⁸⁻¹⁶

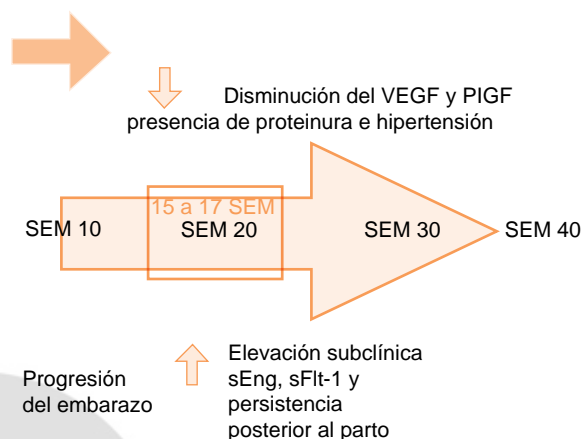


Figura 1.

Diagnóstico

De acuerdo con el Colegio Americano de Ginecología, la preeclampsia se define como presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg. La presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg es mejor predictor de morbilidad perinatal,¹¹ medida en dos ocasiones con diferencia de cuatro a seis horas y no mayor de siete días, más proteinuria a las 20 semanas de gestación en adelante.⁹⁻¹¹

La proteinuria se define como la concentración mayor o igual de 30 mg/100 mL (1+) en al menos dos muestras de orina colectadas en cuatro horas o más y no mayor de siete días; sin embargo, esta prueba es de baja correlación. Otro método consiste en encontrar proteínas de 0.3 g (300 mg/L) en orina de 24 horas, este último es el estudio de elección para una correcta clasificación de la preeclampsia, que puede hacerse, incluso, 12 semanas después del parto.¹² En un metanálisis el producto Pr/Cr mostró sensibilidad de 84% y especificidad de 76% con un punto de corte de 30 mg/mmol, por lo que es otro método para descartar la preeclampsia, en comparación con la excreción de proteínas de 24 horas, que es el método de referencia.¹² Existe una afección conocida como preeclampsia atípica, propuesta por Sibai y colaboradores,¹³ que se compone de hipertensión o proteinuria gestacional, aparición antes de la semana 20 y preeclampsia-eclampsia después de 48 horas del parto, más los signos, síntomas y anomalías de laboratorio conocidos.

Otro hallazgo clásico en la preeclampsia es la encefalopatía posterior reversible y el síndrome HELLP, que se manifiesta en 20 a 30% por primera vez a las 48

horas posparto y puede agravar en algunas pacientes su situación o estado clínico; sin embargo, la mayor parte de las veces el trabajo de parto es el tratamiento ideal de la preeclampsia-síndrome HELLP.

Toda paciente con preeclampsia severa debe hospitalizarse para evaluar de manera inicial el bienestar fetal y vigilar la presión arterial materna, sus síntomas y hacer exámenes de laboratorio. Según Bellomo y su grupo,¹⁴ el ácido úrico es un predictor fiable de preeclampsia y de producto con bajo peso para la edad gestacional, si es tomado al momento de la admisión hospitalaria de la paciente con diagnóstico de hipertensión gestacional. Asimismo, la elevación del ácido úrico en el primer trimestre del embarazo es un buen predictor de preeclampsia con alta sensibilidad y especificidad (87.7 y 93.3%) y de recién nacido con bajo peso al nacer (83.7 y 71.7%), por lo que tiene gran valor pronóstico, pues su elevación se debe a la disminución de la tasa glomerular con repercusión en el aclaramiento renal. Se observó que valores mayores de 309 $\mu\text{mol/L}$ (o 5.2 mg/dL) pueden predecir con certeza la aparición de preeclampsia en pacientes con hipertensión gestacional.¹⁴

El Cuadro 1 muestra la clasificación de Mississippi de 1980 del síndrome HELLP; además, la clasificación propuesta por la Universidad de Tennessee toma en cuenta los valores de la Clase 1 del Cuadro 1 para la clasificación del síndrome HELLP. Los investigadores de la universidad reportan HELLP incompleto o parcial, definido como preeclampsia severa más uno de los siguientes: plaquetas bajas, hemólisis o enzimas hepáticas elevadas.¹⁵

El síndrome HELLP es una forma de manifestación de la preeclampsia severa; desde el punto de vista fisiopatológico es una extensa disfunción hepatocitaria periportal o muerte celular en una paciente con enfermedad severa; el CD95L producido por la placenta (APO-1, FAS) media la apoptosis de los hepatocitos al activar las caspasas 3, 8

y 9. Se distingue por su clase o estadio y clínicamente por dolor en el cuadrante superior derecho y dolor epigástrico, que son los síntomas sugerentes que se encuentran en todas las pacientes.¹⁵

Los criterios diagnósticos de severidad de la preeclampsia son los siguientes:¹⁰⁻¹⁷

1. Presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg.
2. Cefalea persistente, fosfeno, acúfeno.
3. Eclampsia.
4. Edema pulmonar agudo.
5. Proteinuria > 3 a 5 g de proteínas al día.
6. Oliguria: < 500 cc al día.
7. Creatinina de más de 1.2 mg/L .
8. Síndrome HELLP.
9. Clono.
10. Papiledema.
11. Retraso en el crecimiento intrauterino, oligohidramnios, desprendimiento placentario o muerte fetal.
12. Edad gestacional menor de 34 o 35 semanas.

Estos criterios de severidad indican que la paciente debe recibir tratamiento en una unidad de cuidados intensivos, al igual que las pacientes con enfermedad crónica preexistente o hipertensión arterial resistente al tratamiento.¹²⁻¹⁷

Tratamiento

Hasta el momento, no se recomienda tratamiento antihipertensivo en la preeclampsia leve por la tendencia a la disminución de la perfusión útero-placentaria, además, no hay evidencia de que detenga la progresión o mejore el pronóstico¹²⁻¹⁶ (recomendación A). El tratamiento conservador antes de las 34 semanas es útil y mejora el pronóstico.

En el primer y segundo nivel de atención se recomienda el seguimiento diario de la presión arterial, consulta prenatal una vez a la semana y toma de tira reactiva de proteínas o cuantificación de proteínas de 24 horas. Se recomienda realizar biometría hemática con conteo plaquetario y cardiotocografía si se cuenta con ella, ultrasonido cada tres semanas para vigilar la curva de crecimiento y, en caso de restricción en el perfil biofísico, realizar doppler en arteria umbilical, cerebral media y ducto venoso.¹²⁻¹⁶

Los esteroides, como la dexametasona, se recomiendan generalmente antes de la semana 34 para la maduración pulmonar, algunos autores los recomiendan en pacientes con síndrome HELLP completo y parcial; si se administran

Cuadro 1. Clasificación de Mississippi y Tennessee del síndrome HELLP¹⁵

| | |
|---------|--|
| Clase 1 | Cuenta plaquetaria $\leq 50,000/\text{mm}^3$; Ast o Alt ≥ 70 UI/L; DHL ≥ 600 UI/L |
| Clase 2 | Cuenta plaquetaria de 50,000 a 100,000/ mm^3 ; Ast o Alt ≥ 70 UI/L; DHL ≥ 600 UI/L |
| Clase 3 | Cuenta plaquetaria de 100,000 a 150,000/ mm^3 ; Ast o Alt ≥ 70 UI/L; DHL ≥ 600 UI/L |

Ast: aspartato aminotransferasa; Alt: alanina aminotransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica.

en el periodo anteparto retrasan la aparición del síndrome HELLP hasta el periodo posparto. En contraparte, las guías NICE de Reino Unido de 2010 no los recomiendan.

El tratamiento de la preeclampsia severa se inicia de manera secuencial:

Primer paso

1. Admisión a labor.
2. Inicio de sulfato de magnesio como profilaxis contra las convulsiones durante 24 horas.
3. Medicamentos antihipertensivos.
4. Monitoreo cardiotocográfico continuo.
5. Evaluación ultrasonográfica fetal.
6. Evaluación materna de los síntomas y exámenes de laboratorio.

Segundo paso

Evaluar si hay contraindicación para el embarazo:

1. Eclampsia.
2. Edema pulmonar.
3. Coagulación intravascular diseminada.
4. 34 semanas o más de gestación.
5. Lesión renal aguda.
6. Desprendimiento placentario.
7. Menos de 24 semanas de gestación.

Si se cumple algún criterio anterior debe procederse de manera inmediata a la inducción del parto, de lo contrario, administrar corticoesteroides como madurador pulmonar y tratamiento antihipertensivo.

Tercer paso

Evaluar complicaciones adicionales:

1. Persistencia de los síntomas.
2. Síndrome HELLP completo o parcial.
3. Restricción del crecimiento fetal.
4. Flujo reverso diastólico final de la arteria umbilical.
5. Inicio o final de la semana de gestación 33.

Si se cumple algún criterio debe inducirse el parto después de 48 horas de completar el esquema de maduración pulmonar.

Si no se cumple ningún criterio y se encuentra en la semana de gestación 24 a la 32 y seis días, debe darse tratamiento expectante y retrasar el parto hasta la semana 33-34.¹⁰⁻¹⁸

Existen varios esquemas para la administración del sulfato de magnesio, el más usado es el propuesto por

Zuspan, que busca llegar a concentraciones profiláctico-terapéuticas de 3.5 a 7 meq/L (4.2 a 8.4 mg/dL), que pueden obtenerse administrando por vía intramuscular 6 g de carga seguidos de 2 g/h, o vía intravenosa 2 a 4 g seguidos de 1-2 g por hora. Los efectos en el útero son: relajación, vasodilatación sistémica, disminución de la resistencia vascular y de la agregabilidad plaquetaria debido al antagonismo con el calcio, reducción de la actividad de los canales de calcio operados por voltaje y del calcio liberado en el retículo sarcoplásmico, incremento de la prostaglandina I₂ y del óxido nítrico tipo NO₃ dependiente del embarazo. En la barrera hematoencefálica ejerce sus efectos al disminuir la pinocitosis, la contracción celular, la unión entre ellas y, por tanto, la permeabilidad, así como la expresión de la acuaporina 4, que se traduce en disminución de la interrupción de la barrera hematoencefálica, limitación del edema cerebral y del transporte transcelular. Finalmente, su acción anticonvulsiva es mediante el incremento del umbral convulsivo a través del antagonismo del receptor N-metil-D-aspartato, disminuye el efecto del glutamato limitando la despolarización neuronal masiva, además, los estudios clínicos han demostrado la eficacia del sulfato de magnesio en el tratamiento y prevención de las convulsiones eclámpticas en comparación con los tratamientos más tradicionales con fármacos anticonvulsivos, que incluyen la fenitoína y el diazepam, por tanto, es el recomendable ante otros fármacos.¹⁹⁻²¹

En caso de toxicidad por sulfato de magnesio pueden administrarse 10 mL de gluconato de calcio al 10% en tres minutos y revalorar; las complicaciones pueden sobrevenir de la siguiente manera: pérdida de los reflejos patetales

Cuadro 2. Indicaciones de hospitalización¹⁶

Indicaciones maternas

- Preeclampsia manifiesta
- Hipertensión arterial sistólica ≥ 160 y diastólica ≥ 100
- Proteinuria y ganancia de peso en el tercer trimestre de 1 kg o más a la semana
- Síndromes prodrómicos: cefalea, dolor epigástrico, síntomas neurológicos y visuales
- Sospecha clínica del síndrome HELLP
- Hipertensión arterial sistémica o proteinuria más factores de riesgo de preeclampsia

Indicaciones por daño fetal

- Ausencia o flujo reverso del flujo diastólico final en la arteria umbilical
- Cardiotocografía anormal
- Retraso en el crecimiento intrauterino menor a la percentila 10

8-12 mg/dL, parálisis muscular 15-17 mg/dL, dificultad respiratoria 15-17 mg/dL, paro cardíaco 20-35 mg/dL.

En la actualidad, para el estudio de la paciente en riesgo de preeclampsia no es posible basarse únicamente en el fenotipo; se han propuesto varios biomarcadores, pero tienen poca reproducibilidad en nuestro medio, además de la falta de los mismos en hospitales de primer y segundo nivel; por tanto, podría usarse la evaluación de la resistencia del flujo sanguíneo de la arteria uterina en combinación con la historia materna, la medición de la presión arterial y doppler de la arteria uterina y marcadores séricos,²⁰ como el ácido úrico, disponible en los primeros niveles de atención. Sin embargo, las guías de práctica clínica de México, publicadas en 2010, acerca del diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia-eclampsia no recomiendan lo descrito (recomendación B).

En el Cuadro 3 se indican las cifras de presión arterial para el tratamiento antihipertensivo.

Cuadro 3. Cifras de presión arterial para tratamiento antihipertensivo

| | <i>Anteparto, intraparto</i> | <i>Trombocitopenia o insuficiencia cardíaca congestiva</i> | <i>Posparto</i> |
|-----------------------------|----------------------------------|--|-----------------|
| Presión arterial sistólica | > 160 mmHg | > 155 mmHg | > 155 mmHg |
| Presión arterial diastólica | >110 mmHg | > 105 mmHg | > 105 mmHg |
| Presión arterial media | > 130 mmHg | > 125 mmHg | > 125 mmHg |

Para el tratamiento se indican varios medicamentos que pueden prescribirse de la siguiente manera: hidralazina, 5-10 mg por vía intravenosa cada 20 minutos, hasta un máximo de 30 mg con inicio de acción a los 10 a 20 minutos; nifedipino, 10 mg vía por oral, repetir a los 30 minutos cada 4-6 h hasta un máximo de 240 mg/24 horas y 120 mg en la versión de liberación extendida; labetalol, 20 mg por vía intravenosa, seguidos de 40 a 80 mg cada 10 minutos, hasta una dosis máxima de 220 mg. En el tratamiento antihipertensivo de mantenimiento puede administrarse labetalol a dosis de 200 a 800 mg cada ocho horas (600 a 2,400 mg al día).

Existe la preocupación teórica acerca de la administración de nifedipino y sulfato de magnesio juntos, que puede

resultar en excesiva hipotensión y bloqueo neuromuscular; sin embargo, una revisión reciente concluyó que la combinación no aumenta el riesgo de bloqueo neuromuscular ni de hipotensión.¹⁹⁻²¹

REFERENCIAS

1. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:467-474.
2. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of Pregnancy. *Ame Fam Phys* 2008;78.
3. Williams PJ, Morgan L. The role of genetics in pre-eclampsia and potential pharmacogenomic interventions. *Pharmacogenomics Pers Med* 2012;5:37-51.
4. Williams PJ, Broughton F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Prac Res Clinl Obstet Gynaecol* 2011;25:405-417.
5. Steegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 376:631-644.
6. Christopher WG, Redman I, Sargent L. Immunology of Pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:534-543.
7. Magalhaes A, Freire T, Tolentino M, Casulari L. Antioxidants for preventing pre-eclampsia: A Systematic Review. *The Scientific World Journal*.
8. Rammer W, Ahmed A. Is inflammation the cause of pre-eclampsia? *Biochem Soc Trans* 2011;39:1619-1627.
9. Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of pre-eclampsia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010;37:239-253.
10. Foley MR, Strong, TH, Garite T. *Obstetric Intensive Care Manual*. 3rd ed. McGraw-Hill, 2011.
11. NICE clinical guidelines 107: Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010.
12. Leis MT, Rodríguez MR, García MA, Baptista HA. Guías de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia-eclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:5461-5525.
13. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia, *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:481.e1-481.e7.
14. Bellomo G, Venanzi S, Saronio P, Verducci C et al. Prognostic significance of serum uric acid in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2011;58:704-708.
15. Martin JN, Rose CH, Briery CM, Understanding and managing HELLP syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:914-934.

16. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: pre-eclampsia. *Nat Clin Prac Nephrol* 2005;1:98-114.
17. Rath W, Fischer T. The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:733-738.
18. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Pre-eclampsia. *J Pregnancy* 2012.
19. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: A brief review. *Stroke* 2009;40:1169-1175.
20. Stead LG. Seizures in pregnancy/eclampsia. *Emerg Med Clin N Am* 2011;29:109-116.
21. Romero JF, Morales E, García M, Peralta ML. Guía de práctica clínica. Preeclampsia-eclampsia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012;50:569-579.

