



REVISIÓN

Preeclampsia



CrossMark

Indira Álvarez-Fernández, Belén Prieto y Francisco V. Álvarez*

Servicio de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Medicina, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Recibido el 27 de diciembre de 2015; aceptado el 11 de abril de 2016

Disponible en Internet el 4 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Preeclampsia;
Hipertensión;
Embarazo;
Disfunción
placentaria

Resumen La preeclampsia se define como la aparición de hipertensión y proteinuria a partir de la semana 20 de gestación. Afecta al 3-10% de las gestaciones en todo el mundo y se asocia a una importante morbilidad tanto materna como fetal. Aunque en la fisiopatología de la preeclampsia intervienen diversos factores, el más importante es la instauración de una insuficiencia placentaria. Esta es responsable de la inducción de un estado antiangiogénico en la gestante y del desarrollo de una disfunción endotelial en diversos órganos que desencadena las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En los últimos años los criterios diagnósticos han sido actualizados y se ha propuesto el uso de nuevos marcadores, como el ácido úrico o los factores reguladores de la angiogénesis. Estas nuevas herramientas permiten un diagnóstico rápido y un manejo clínico adecuados, que son cruciales para minimizar el desarrollo de complicaciones. © 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. a nombre de AEBM, AEFA y SEQC.

KEYWORDS

Preeclampsia;
Hypertension;
Pregnancy;
Placental dysfunction

Preeclampsia

Abstract Preeclampsia is defined by the onset of hypertension and proteinuria after 20 weeks gestation. It affects 3-10% of pregnancies worldwide and it is associated to a high morbidity and mortality, both for the mother and the fetus. Although several factors are involved in the physiopathology of preeclampsia, placental insufficiency is the most important of them. This is responsible for the induction of an anti-angiogenic state in the mother and the development of endothelial dysfunction in several organs, resulting in the clinical manifestations of the disease. In recent years the diagnostic criteria have been updated and the use of new biomarkers of the disease, mainly uric acid or angiogenesis related factors, have been proposed. These tools allow quick diagnosis and proper clinical management, which are crucial to minimize the development of complications.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of AEBM, AEFA y SEQC.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: falvarezmen@gmail.com (F.V. Álvarez).

Introducción

La preeclampsia (PE) es un trastorno hipertensivo del embarazo, definido como la aparición *de novo* de hipertensión arterial y proteinuria a partir de la semana 20 de gestación¹. En función de la edad gestacional a la que se instaura, se puede diferenciar entre PE precoz (antes de 34 semanas) y PE tardía (a las 34 semanas o posteriormente). La relevancia de esta clasificación va más allá de etiquetar la enfermedad, ya que estos subtipos difieren en su fisiopatología, complicaciones derivadas y manejo clínico.

Epidemiología

La PE complica el 3-10% de las gestaciones, aunque la falta de estandarización en cuanto a su diagnóstico y la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas dificultan las estimaciones². La incidencia de la enfermedad es superior en los países en vías de desarrollo, aunque en los últimos años se ha descrito un incremento en el número de casos de PE en países industrializados²⁻⁴. Por ello, la PE constituye un importante problema de salud a nivel global, más aún si consideramos su elevada morbilidad, tanto materna como fetal. De este modo, un reciente estudio reveló que en EE. UU., entre 2006 y 2010, el 8,9% de las muertes maternas tuvieron como causa la PE o la eclampsia⁵. Además se considera que una cuarta parte de las muertes perinatales en los países desarrollados son consecuencia de la PE/eclampsia, cifras aún más elevadas en los países con menos recursos⁶.

Se han descrito diversos factores que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad. La PE se considera una enfermedad asociada al primer embarazo, y de hecho el riesgo es hasta 3 veces superior en gestantes nulíparas que en las multiparas⁷. Sin embargo, cuando el segundo o posteriores embarazos se producen con una pareja diferente, el efecto protector de la multiparidad desaparece⁸. Este hecho muestra la implicación de factores de origen inmunológico, una hipótesis que también explicaría por qué aumenta el riesgo de PE en embarazos logrados mediante técnicas de reproducción asistida, más aún cuando se utilizan gametos de donante^{9,10}. El riesgo es especialmente elevado en gestantes con historia previa de PE, y aunque en menor medida, también cuando los antecedentes se presentan en familiares de primer grado, ya sean de la propia gestante o del padre, lo que indica la existencia de una base genética¹¹. Además, se ha evidenciado una mayor incidencia y gravedad de la enfermedad en gestaciones múltiples, especialmente cuando son monocoriónicas¹². Factores de riesgo de menor peso pero que también deben considerarse son la edad materna extrema⁷ o la etnia afroamericana¹³. Por otra parte, la presencia de otras condiciones clínicas subyacentes como sobrepeso¹⁴, hipertensión crónica¹⁵, insuficiencia renal¹⁶, diabetes mellitus¹⁷, enfermedades autoinmunes (como síndrome antifosfolípido)¹⁸ o algunas trombofilias¹⁹, predispone al desarrollo de la enfermedad.

Fisiopatología

La PE no es una enfermedad aislada, sino que debe considerarse un síndrome multiorgánico con origen en la placenta.

En la fisiopatología de la enfermedad pueden distinguirse 2 etapas: una primera etapa, que transcurre entre el primer y segundo trimestres, en la que se instaura una disfunción placentaria; y una segunda etapa, a partir del tercer trimestre, en la que se produce la respuesta materna a dicha disfunción.

Primera etapa: Disfunción placentaria

En el proceso fisiológico de la placentación, un grupo de células placentarias, los citotrofoblastos extravelosos, adquieren capacidad invasiva y migran hacia la decidua y primer tercio del miometrio materno, donde participan en el remodelado de las arterias espirales. En concreto, algunos citotrofoblastos se transforman en células con fenotipo endotelial, sustituyen al endotelio original materno y modifican el estroma, volviéndolo más laxo. Como consecuencia las arterias espirales se convierten en vasos sanguíneos con un diámetro mayor y que oponen una menor resistencia al flujo sanguíneo, lo que asegura una perfusión placentaria adecuada para el desarrollo normal del feto^{20,21}. Sin embargo, en la PE los citotrofoblastos muestran una capacidad invasiva limitada y mantienen el fenotipo progenitor, por lo que no alcanzan el miometrio y no son capaces de transformar el endotelio materno. De este modo, las arterias espirales mantienen un calibre reducido y una resistencia aumentada, limitando el flujo sanguíneo desde la madre al feto^{21,22}. La isquemia resultante provoca lesiones en la placenta (formación de nudos sincitiales, necrosis, fibrosis, eritroblastosis) que acentúan la disfunción placentaria^{23,24}.

Con respecto a cuál es la causa primaria que origina la alteración de la placentación, se ha planteado la contribución de factores de diversa etiología. En primer lugar, se considera la existencia de una predisposición genética, de modo que se han identificado varios genes asociados con la enfermedad. Estos genes, de origen tanto materno como fetal, desarrollan funciones importantes durante la placentación (crecimiento y diferenciación celular, interacción intercelular, regulación de la respuesta inmunológica, entre otras), por lo que la presencia de determinados polimorfismos puede alterar este proceso²⁵.

Por otro lado, se han descrito alteraciones del sistema inmunológico que podrían estar implicadas en el desarrollo de la enfermedad. De este modo se ha descrito que las células *natural killer* uterinas que participan como reguladoras de la placentación muestran un fenotipo aberrante en gestantes con PE, lo que puede impedir una interacción adecuada con los citotrofoblastos y bloquear el remodelado de las arterias espirales^{26,27}. Además, durante la gestación el organismo favorece la proliferación de linfocitos con actividad reguladora generando un «estado inmunológico tipo Th2», lo que asegura una cierta inmunosupresión que evita la reacción materna frente a los antígenos fetales. Sin embargo, en la PE se ha demostrado un aumento de linfocitos Th1 y Th17, subpoblaciones que mediante la producción de citocinas inducen un estado proinflamatorio que favorece la incompatibilidad maternofetal^{28,29}. En algunos casos, también se ha demostrado una relación entre la enfermedad y la producción de autoanticuerpos capaces de

activar el receptor de angiotensina II tipo 1, lo que provoca hipertensión y agrava la respuesta inflamatoria³⁰.

Finalmente, factores ambientales también desempeñan su papel. Así, un elevado estrés oxidativo puede provocar lesiones placentarias y, en combinación con un estado proinflamatorio e hiperlipidemia, puede contribuir a la aterosclerosis de las arterias espirales y acentuar el bloqueo del flujo sanguíneo^{31,32}.

Etapas 2: Inducción de un estado antiangiogénico

La reducción de la perfusión placentaria provoca fluctuaciones en la tensión de oxígeno, dando lugar a una sucesión de fases de hipoxia y de reperfusión que agravan el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria. Como consecuencia se desencadena una alteración en la producción de factores de origen placentario, de manera que disminuyen los factores con actividad angiogénica, como el factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A) o el factor de crecimiento placentario (PlGF); mientras que aumentan los que presentan actividad antiangiogénica, como la tirosina cinasa tipo fms 1 soluble (sFlt-1) o la endoglina soluble³³⁻³⁵. En un embarazo normal, VEGF-A y PlGF estimulan la angiogénesis y regulan la función endotelial a través de la unión a sus receptores específicos, entre ellos el Flt-1³⁶. En la PE el exceso de sFlt-1, que es la forma trunca del receptor Flt-1, actúa como antagonista del VEGF-A y PlGF circulantes. De este modo los secuestra y bloquea su actividad, induciendo un estado antiangiogénico en la gestante. De acuerdo con esta teoría, se ha demostrado que el sFlt-1 bloquea la angiogénesis en modelos *in vitro* e induce hipertensión arterial, proteinuria y disfunción endotelial cuando es administrado a ratas preñadas^{37,38}, daños que revierten cuando se aporta VEGF de manera exógena³⁸. Asimismo, se ha descrito que pacientes oncológicos que reciben terapia con anticuerpos anti-VEGF (lo que ejercería un efecto análogo al del exceso de sFlt-1) desarrollan manifestaciones clínicas semejantes a las de gestantes con PE³⁹. Por otro lado, la endoglina soluble podría actuar inhibiendo la vasodilatación al interferir con el óxido nítrico o con la endotelina-1, de forma independiente o bien magnificando el efecto del sFlt-1^{40,41}.

El balance antiangiogénico en conjunto con el resto de factores involucrados (predisposición materna, estrés oxidativo, respuesta inflamatoria, presencia de autoanticuerpos, hiperlipidemia, etc.) contribuye a una disfunción endotelial que en última instancia es responsable de las manifestaciones clínicas de la PE: hipertensión, proteinuria, disfunción hepática, alteraciones neurológicas y alteraciones hematológicas.

Aunque el modelo propuesto pretende simplificar la fisiopatología de la PE, hay que destacar que la etiología es multifactorial y que los desencadenantes de la enfermedad pueden ser diferentes en cada caso. De hecho existen importantes matices que difieren en la PE precoz y tardía, hasta tal punto que han llegado a considerarse entidades clínicas diferentes. En concreto, la PE precoz se caracteriza por un mayor número de lesiones placentarias y una alteración más grave en la producción de factores reguladores de la angiogénesis. Por otro lado, la PE tardía se asocia a una disfunción placentaria más leve, de modo

que otros factores de naturaleza materna (obesidad, hipertensión crónica, etc.) son claves en el desarrollo de la enfermedad⁴²⁻⁴⁴.

Cuadro clínico

La hipertensión arterial es una de las principales características de las gestantes con PE. Esta se produce como consecuencia de la alteración en la producción de factores reguladores del tono vascular, del incremento de la resistencia vascular y de la inducción de la vasoconstricción debida a la disfunción endotelial⁴⁵.

Otro hallazgo frecuente es la alteración de la función renal, que es la responsable de la proteinuria. Las gestantes con PE presentan una lesión renal característica conocida como endoteliosis glomerular, que implica aumento del volumen glomerular, estrechamiento y oclusión de la luz de los capilares, presencia de depósitos de fibrina y pérdida de las fenestraciones de las células endoteliales⁴⁶. Además, los podocitos muestran importantes alteraciones y una mayor tasa de apoptosis, lo que compromete aún en mayor medida la integridad de la barrera de filtración renal⁴⁷.

Especialmente en los casos de mayor gravedad pueden observarse alteraciones a nivel hepático, lo que explica por qué en muchos casos uno de los síntomas referidos por las gestantes con PE es el dolor epigástrico. Estas alteraciones son la consecuencia de la disfunción endotelial de los sinusoides hepáticos, que desencadena fibrosis, trombosis y en algunos casos necrosis del parénquima hepático⁴⁸. De hecho, la disfunción hepática es uno de los criterios del síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, disminución de plaquetas), una complicación de la PE definida por el desarrollo de hemólisis intravascular (lactato deshidrogenasa ≥ 600 U/L), elevación de transaminasas hepáticas (aspartato-aminotransferasa ≥ 70 U/L) y trombocitopenia (recuento de plaquetas $\leq 100.000/\mu\text{L}$)⁴⁹.

Las alteraciones neurológicas son frecuentes, y se manifiestan como dolor de cabeza, fotopsias o, en el caso de la eclampsia, como convulsiones. Aunque se desconocen los mecanismos exactos, se ha planteado que la disfunción endotelial y la hipertensión arterial características de la PE provocan alteraciones en la función de la vasculatura cerebral, de modo que se produce una reducción del flujo sanguíneo, edemas o incluso infartos del tejido nervioso en los casos más graves⁵⁰.

A nivel hematológico es habitual encontrar anemia hemolítica y/o trombocitopenia, 2 signos que son característicos del síndrome de HELLP⁵¹. En algunos casos se produce una activación descontrolada del sistema de la hemostasia, lo que puede culminar con el desarrollo de coagulación intravascular diseminada⁵².

La alteración de la permeabilidad vascular provoca la aparición de edemas en las gestantes que en los casos más graves pueden llegar a desarrollar edema pulmonar⁵¹.

La aparición de las complicaciones mencionadas no es común a todos los casos de PE y depende de varios factores. Entre ellos, destacan la edad de presentación clínica (la probabilidad de complicaciones es mayor en la PE precoz), la gravedad del proceso, el manejo clínico adecuado o la presencia de otras enfermedades subyacentes, como la hipertensión crónica^{53,54}.

Criterios diagnósticos

Los criterios clásicamente utilizados en el diagnóstico de la PE son los mismos que definen la enfermedad: hipertensión arterial y proteinuria⁵⁵.

- a) **Hipertensión arterial:** definida como tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, medida en 2 ocasiones separadas al menos por 4 h, a partir de las 20 semanas de gestación en una mujer sin hipertensión previamente diagnosticada; o bien una tensión arterial sistólica ≥ 160 mmHg y/o tensión arterial diastólica ≥ 110 mmHg, medida en 2 ocasiones separadas por unos minutos.
- b) **Proteinuria:** definida como la excreción de ≥ 300 mg de proteína en orina de 24 h; o un cociente proteína/creatinina $\geq 0,3$ (medidas ambas en mg/dL). Debido a la variabilidad de los métodos cualitativos, se desaconseja la determinación de proteinuria con tiras reactivas, salvo en ausencia de métodos cuantitativos disponibles, en cuyo caso se consideraría proteinuria a partir de un valor de 1+ en proteínas.

Sin embargo, dado que estos criterios no cubren el espectro global de PE, recientemente han sido actualizados⁵⁶, de modo que en ausencia de proteinuria, se admite que existe PE cuando aparecen hipertensión arterial y algún indicativo de disfunción orgánica materna, entendida como uno de los siguientes:

- Trombocitopenia (recuento de plaquetas $\leq 100.000/\mu\text{L}$).
- Insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina $\geq 1,1$ mg/dL o incremento de la creatinina sérica del doble, en ausencia de otra enfermedad renal).
- Alteración de la función hepática (concentración sérica de transaminasas hepáticas del doble sobre el valor normal).
- Edema pulmonar.
- Síntomas cerebrales o visuales.

Marcadores de laboratorio

Los criterios diagnósticos así como los signos y síntomas clínicos que presentan las gestantes con PE muestran importantes limitaciones. Muchos de estos parámetros son inespecíficos e incluso subjetivos, no siempre correlacionan con la gravedad de la enfermedad, no se anticipan a la instauración de la misma y no permiten realizar el diagnóstico en gestantes con hipertensión o proteinuria previas, así como en los casos de PE atípica, es decir, aquellos en los que los criterios diagnósticos clásicos no están presentes. Por ello, se han destinado múltiples esfuerzos a la identificación de nuevos marcadores de laboratorio que superen estos obstáculos, algunos de los cuales se detallan a continuación.

Plaquetas

El recuento de plaquetas es clave en la evaluación de la gestante con PE, ya que la trombocitopenia es uno de los signos de gravedad de la PE y criterio diagnóstico del síndrome de HELLP^{49,56}. Aunque recuentos de plaquetas bajos se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar PE⁵⁷

el uso de este marcador aislado no ha demostrado un rendimiento aceptable en el diagnóstico de la enfermedad, con áreas bajo las curvas *Receiver Operating Characteristic* entre 0,42-0,69 según los estudios⁵⁷⁻⁵⁹. Por otra parte, aunque un recuento de plaquetas disminuido se ha relacionado con un mayor riesgo de complicaciones maternas, su baja sensibilidad (16-33%) limita su aplicación como marcador pronóstico⁶⁰.

Transaminasas

Dado que las gestantes con PE muestran en ocasiones alteraciones de la función hepática, se ha planteado la utilización de las enzimas aspartato-aminotransferasa y alanina-aminotransferasa en el diagnóstico de la enfermedad. De hecho, la elevación de estas enzimas es uno de los indicadores de PE con criterios de gravedad⁵⁶ y criterio diagnóstico del síndrome de HELLP⁴⁹. Sin embargo, la principal limitación de estas pruebas es su baja sensibilidad, y es que se ha descrito que solo se alteran en el 10% de las gestantes con PE⁴⁸. Del mismo modo, la elevación de las pruebas de función hepática se relaciona con el desarrollo de complicaciones maternas y fetales derivadas de la PE, si bien, debido a la baja sensibilidad, la presencia de valores dentro del rango de referencia no permite excluir el riesgo de dichas complicaciones⁶¹.

Ácido úrico

Las gestantes con PE presentan concentraciones séricas de ácido úrico superiores a las de mujeres con embarazos sin complicaciones. Por este motivo este marcador bioquímico ha sido propuesto en el diagnóstico de la enfermedad y de hecho se utiliza habitualmente en la valoración de la gestante con sospecha de PE⁶². Aunque existe cierta heterogeneidad en los puntos de corte evaluados en los diferentes estudios, en general el ácido úrico ha mostrado mayor rendimiento diagnóstico que las pruebas de función hepática⁶³. De este modo, alteraciones en los niveles de ácido úrico permiten diagnosticar PE, especialmente cuando es precoz, con una especificidad muy elevada (en torno al 95% en los estudios más optimistas) pero tal y como ocurría con las transaminasas, valores de este parámetro dentro del rango de referencia no permiten excluir la enfermedad debido a su moderada sensibilidad, que se sitúa entre el 60-87% según las series analizadas^{64,65}. Por otra parte, el ácido úrico ha demostrado ser útil en el pronóstico de complicaciones derivadas de la PE, tanto maternas como fetales⁶⁶. Además, se ha evidenciado la existencia de una correlación negativa entre la concentración de ácido úrico en el momento de la admisión en urgencias y los días de manejo clínico expectante, por lo que este marcador podría ser útil en la predicción de parto inminente contribuyendo así a la optimización en el manejo de estas gestantes⁶⁷.

El hecho de que algunos estudios hayan demostrado que la hiperuricemia en gestantes con PE precede a la instauración de la enfermedad (incluso ya en el primer trimestre) puede indicar que el ácido úrico desempeña un papel en la fisiopatología de la enfermedad^{68,69}. En consonancia con este planteamiento, se ha descrito que el ácido

úrico inhibe la invasión trofoblástica y el remodelado de las arterias uterinas *in vitro*, procesos que precisamente se desarrollan en la primera etapa de la gestación⁷⁰. La hiperuricemia también ha sido relacionada con la activación de la respuesta inflamatoria y con el estrés oxidativo, factores asociados a la enfermedad⁷¹⁻⁷³. Sin embargo, esta hipótesis contrasta con los resultados publicados recientemente por Chen et al.⁷⁴, que en un amplio estudio prospectivo no fueron capaces de demostrar una asociación entre la PE y los niveles de ácido úrico medidos en el primer o segundo trimestre de gestación. En cambio, la concentración de ácido úrico en el momento de la presentación clínica sí que estuvo asociada con el desarrollo de la enfermedad, por lo que consideraron que la hiperuricemia en estas gestantes era secundaria a la alteración renal inducida por la PE, que impedía una excreción adecuada del metabolito.

Marcadores reguladores de la angiogénesis

En las últimas décadas, numerosos estudios han evaluado la utilidad de los marcadores reguladores de la angiogénesis en el diagnóstico de PE⁷⁵⁻⁷⁹. La mayor parte del interés se ha centrado en los factores PlGF y sFlt-1, y en especial, en el cociente entre ambos (sFlt-1/PlGF), cuyo rendimiento ha resultado ser mayor que el de cualquiera de las otras 2 determinaciones aisladas (fig. 1)⁷⁶. La capacidad diagnóstica de estos marcadores ha demostrado ser superior en la PE precoz que en la tardía^{65,76}. Este hecho puede explicarse porque la alteración en la producción de PlGF y sFlt-1 es el reflejo directo de la disfunción placentaria, que como se mencionó previamente, es mayor en la PE precoz. Precisamente es en este subgrupo de gestantes donde resulta más importante identificar la enfermedad, ya que son las que revisten mayor gravedad y tienen un riesgo más elevado de desarrollar complicaciones^{53,80}.

Sin embargo, aún existe una cierta controversia con respecto a los puntos de corte que deben utilizarse para estos marcadores^{76,77,81,82}, por lo que recientemente se ha

publicado un documento de consenso que pretende estandarizar su uso⁸³:

- Un cociente sFlt-1/PlGF > 85 (PE precoz) o > 110 (PE tardía) indica una elevada probabilidad de desarrollar PE u otra forma de insuficiencia placentaria (retraso del crecimiento intrauterino, desprendimiento prematuro de placenta). Estos puntos de corte han demostrado una elevada especificidad (> 95%) para el ensayo Elecsys (Roche)⁸¹, un resultado que ha sido reproducido recientemente con el ensayo también electroquimioluminiscente de KRYPTOR (BRAHMS)⁸⁴.
- Un cociente sFlt-1/PlGF < 38 excluye el desarrollo de PE, al menos en un plazo inferior a una semana, con un valor predictivo negativo del 99%, de acuerdo con un reciente estudio prospectivo que también empleó el ensayo Elecsys (Roche)⁸².
- En base a estos 2 estudios llevados a cabo con el ensayo de Roche^{81,82}, un cociente entre 33-85 (PE precoz) o 33-110 (PE tardía) indica una baja probabilidad de padecer la enfermedad en el momento de análisis, pero un riesgo de desarrollarla en un plazo de 4 semanas.

Además, el cociente sFlt-1/PlGF puede ser indicador de la gravedad de la PE, de manera que valores extremadamente elevados (> 655 o > 201 para la PE precoz o tardía, respectivamente) se han asociado con la necesidad de inducir el parto en menos de 48 h^{83,85,86}. Otros estudios también han hallado una correlación negativa entre los valores del cociente sFlt-1/PlGF y el tiempo transcurrido desde la determinación hasta que se produjo el parto, independientemente de que las gestantes desarrollaran PE o no^{65,79}. De este modo, este marcador puede ser utilizado para identificar a las gestantes que tienen un mayor riesgo de complicaciones y que requieren una monitorización más estrecha así como medidas terapéuticas específicas. En todo caso se necesitan estudios prospectivos que confirmen la utilidad de este marcador en la práctica clínica y que validen los puntos de corte propuestos con diferentes ensayos analíticos.

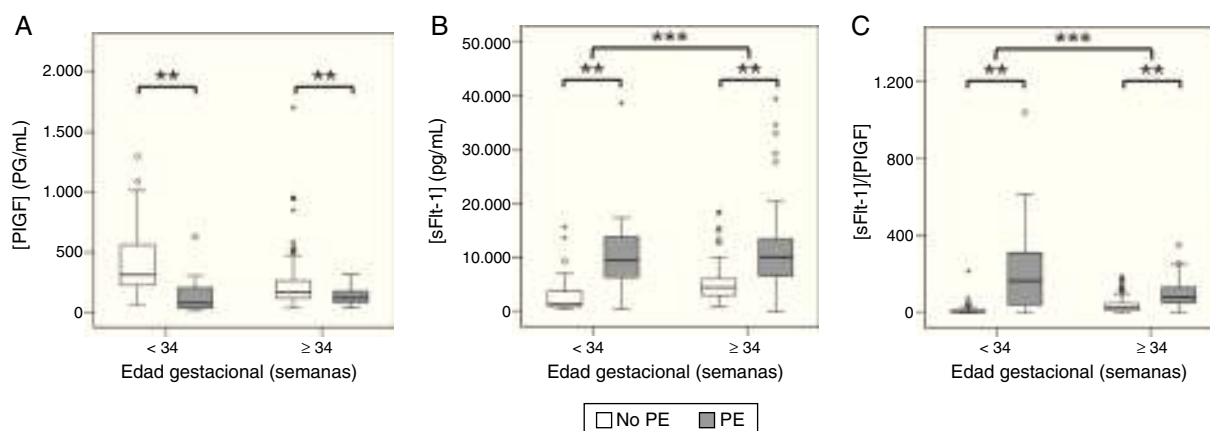


Figura 1 Concentración de PlGF (A), sFlt-1 (B) y cociente sFlt-1/PlGF (C) en gestantes con signos y/o síntomas de PE. Las gestantes que posteriormente desarrollaron PE precoz (izquierda) o tardía (derecha) mostraron valores más bajos de PlGF y más altos de sFlt-1 y del cociente sFlt-1/PlGF que las que no desarrollaron la enfermedad. ** $p < 0,001$; *** $p < 0,05$. Modificado de Álvarez-Fernández et al.⁶¹.

Manejo clínico

Prevención

El primer paso en la prevención de la PE implica identificar a la población que presenta riesgo de desarrollar la enfermedad. En los últimos años se han planteado numerosos modelos de predicción precoz de PE que combinan características maternas, marcadores bioquímicos e índices ecográficos, aunque con resultados muy diferentes⁸⁷⁻⁹⁰. Recientemente, Poon y Nicolaides⁹¹ han propuesto un modelo de cribado de PE precoz en primer trimestre que permitiría alcanzar una tasa de detección del 96% para una tasa de falsos positivos del 10%, utilizando 4 parámetros: tensión arterial media, índice de pulsatilidad de arterias uterinas, concentración de PlGF y de la proteína plasmática A asociada al embarazo. Sin embargo, estos resultados aún no han sido reproducidos por otros grupos, por lo que se requieren más estudios antes de que un programa de este tipo pueda ser implantado en la práctica clínica. Por este motivo, actualmente la prevención se dirige a población de riesgo en base a características maternas (factores de riesgo como historia previa de PE, gestaciones múltiples o condiciones clínicas subyacentes). En este tipo de población, se ha demostrado que la administración de aspirina en dosis bajas (60-80 mg/día) antes de la semana 16 (cuando aún se está produciendo la transformación de las arterias espirales), reduce la incidencia de la enfermedad en un 29%, de parto pretérmino en un 19% y retraso del crecimiento intrauterino en un 20%⁹², por lo que esta medida profiláctica ya constituye una recomendación en la práctica clínica^{56,93}.

Tratamiento

El único tratamiento definitivo de la PE es la eliminación de la placenta, pero asegurando previamente el bienestar tanto materno como fetal. Es imprescindible la participación de un equipo multidisciplinar, que realice un seguimiento estrecho de la gestante mediante controles analíticos (hemograma, iones, función renal y hepática, coagulación, proteinuria) y valoración del bienestar fetal (ecografía, Doppler). Para ello, los casos más graves o precoces habitualmente requieren hospitalización, mientras que los casos más leves pueden seguir un control ambulatorio⁹⁴.

Las intervenciones terapéuticas tienen como objetivo estabilizar la situación materna y evitar el desarrollo de complicaciones. De este modo, debe iniciarse tratamiento antihipertensivo (labetalol, hidralacina, alfametildopa) ante valores de tensión arterial sistólica ≥ 160 mmHg o diastólica ≥ 110 mmHg. Además, en casos de PE grave se recomienda la administración de sulfato de magnesio para prevenir o tratar las convulsiones de la eclampsia, tratamiento que debe mantenerse 24-48 h posparto^{56,94}.

La decisión de finalizar el parto implica sopesar entre el beneficio que supone para la gestante eliminar la placenta frente al riesgo de inducir un parto pretérmino. Se recomienda mantener una actitud expectante hasta las 37 semanas, y a partir de ese momento finalizar la gestación. Sin embargo, en casos graves puede ser necesaria una inducción más temprana. La recomendación general es esperar al menos hasta la semana 34, aunque un

empeoramiento grave de la situación materna o fetal (hipertensión persistente, pródomos de eclampsia, edema pulmonar, retraso del crecimiento intrauterino grave, pérdida fetal) justifica la finalización antes de la semana 34, en cuyo caso se requiere la administración previa de corticosteroides para asegurar la maduración pulmonar fetal^{56,95}.

Responsabilidades éticas

Dado que el presente manuscrito se trata de un artículo de revisión, no existen consideraciones éticas que declarar.

Conflicto de intereses

Declaramos que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mammaro A, Carrara S, Cavaliere A, Ermito S, Dinatale A, Pappalardo EM, et al. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Prenat Med.* 2009;3:1-5.
2. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25:391-403.
3. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36:56-9.
4. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: Age-period-cohort analysis. *BMJ.* 2013;347:f6564.
5. Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, Seed K, Bruce FC, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. *Obstet Gynecol.* 2015;125:5-12.
6. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33:130-7.
7. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005;330:565.
8. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365:785-99.
9. Thomopoulos C, Tsioufis C, Michalopoulou H, Makris T, Papademetriou V, Stefanadis C. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: A systematic review. *J Hum Hypertens.* 2013;27:148-57.
10. Simeone S, Serena C, Rambaldi MP, Marchi L, Mello G, Mecacci F. Risk of preeclampsia and obstetric outcome in donor oocyte and autologous in vitro fertilization pregnancies. *Minerva Ginecol.* 2016;68:9-14.
11. Boyd HA, Tahir H, Wohlfahrt J, Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 2013;178:1611-9.
12. Campbell DM, MacGillivray I. Preeclampsia in twin pregnancies: Incidence and outcome. *Hypertens Pregnancy.* 1999;18:197-207.
13. Ghosh G, Grewal J, Männistö T, Mendola P, Chen Z, Xie Y, et al. Racial/ethnic differences in pregnancy-related hypertensive disease in nulliparous women. *Ethn Dis.* 2014;24:283-9.
14. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim K-H. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol.* 2014;124:763-70.
15. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: A nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206, 134.e1-8.

16. Maruotti GM, Sarno L, Napolitano R, Mazzarelli LL, Quaglia F, Capone A, et al. Preeclampsia in women with chronic kidney disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:1367–9.
17. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015;15:9.
18. Østensen M, Cetin I. Autoimmune connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29:658–70.
19. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojcono A, Frusca T, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: Results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension.* 2005;46:1270–4.
20. Lyall F. Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy – A review. *Placenta.* 2005;26:531–6.
21. Ji L, Brkić J, Liu M, Fu G, Peng C, Wang YL. Placental trophoblast cell differentiation: Physiological regulation and pathological relevance to preeclampsia. *Mol Aspects Med.* 2013;34:981–1023.
22. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, Prakobphol A, Foulk R, McMaster M, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest.* 2004;114:744–54.
23. Devisme L, Merlot B, Ego A, Houfflin-Debarge V, Deruelle P, Subtil D. A case–control study of placental lesions associated with pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 2013;120:165–8.
24. Stevens DU, Al-Nasiry S, Bulten J, Spaanderman MEA. Decidual vasculopathy in preeclampsia: Lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta.* 2013;34:805–9.
25. Triche EW, Uzun A, DeWan AT, Kurihara I, Liu J, Occhiogrosso R, et al. Bioinformatic approach to the genetics of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014;123:1155–61.
26. Bachmayer N, Rafik Hamad R, Liszka L, Bremme K, Sverremark-Ekström E. Aberrant uterine natural killer (NK)-cell expression and altered placental and serum levels of the NK-cell promoting cytokine interleukin-12 in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2006;56:292–301.
27. Wallace AE, Host AJ, Whitley GS, Cartwright JE. Decidual natural killer cell interactions with trophoblasts are impaired in pregnancies at increased risk of preeclampsia. *Am J Pathol.* 2013;183:1853–61.
28. Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Khoury M, Illanes SE. Innate immune system and preeclampsia. *Front Immunol.* 2014;5:244.
29. Mihi D, Razvan C, Malutan A, Mihaela C. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54:160–6.
30. Xia Y, Kellems RE. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies and hypertension: Preeclampsia and beyond. *Circ Res.* 2013;113:78–87.
31. Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the placenta: Acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia – Novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension.* 2010;56:1026–34.
32. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25:287–99.
33. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350:672–83.
34. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355:992–1005.
35. Lee ES, Oh MJ, Jung JW, Lim JE, Seol HJ, Lee KJ, et al. The levels of circulating vascular endothelial growth factor and soluble Flt-1 in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Korean Med Sci.* 2007;22:94–8.
36. Andraweera PH, Dekker GA, Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod Update.* 2012;18:436–57.
37. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111:649–58.
38. Bergmann A, Ahmad S, Cudmore M, Gruber AD, Wittschen P, Lindenmaier W, et al. Reduction of circulating soluble Flt-1 alleviates preeclampsia-like symptoms in a mouse model. *J Cell Mol Med.* 2010;14:1857–67.
39. Müller-Deile J, Schiffer M. Renal involvement in preeclampsia: Similarities to VEGF ablation therapy. *J Pregnancy.* 2011, 2011 (ID 176973).
40. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12:642–9.
41. Jerkic M, Rivas-Elena J, Prieto M, Carrón R, Sanz-Rodríguez F, Pérez-Barriocanal F, et al. Endoglin regulates nitric oxide-dependent vasodilatation. *FASEB J.* 2004;18:609–11.
42. Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, Romero R. Preeclampsia part 1: Current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:466–80.
43. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66:497–506.
44. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early- and late-onset pre-eclampsia: A role for the fetus? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:373–82.
45. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: Linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *AJP Heart Circ Physiol.* 2008;294:H541–50.
46. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2281–4.
47. Han L, Yang Z, Li K, Zou J, Li H, Han J, et al. Antepartum or immediate postpartum renal biopsies in preeclampsia/eclampsia of pregnancy: New morphologic and clinical findings. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:5129.
48. Ahmed KT. Liver diseases in pregnancy: Diseases unique to pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2013;19:7639–46.
49. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:8.
50. Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33:166–72.
51. Eastbrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25:435–47.
52. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: Insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:452–63.
53. Madazli R, Yuksel MA, Imamoglu M, Tuten A, Oncul M, Aydin B, et al. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290:53–7.
54. Tuuli MG, Rampersad R, Stamilio D, Macones G, Odibo AO. Perinatal outcomes in women with preeclampsia and superimposed preeclampsia: Do they differ? *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:508.e1–7.
55. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;77:67–75.
56. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122–31.
57. Doğan K, Guraslan H, Senturk MB, Helvacioğlu C, İdil S, Ekin M. Can platelet count and platelet indices predict the risk and the prognosis of preeclampsia? *Hypertens Pregnancy.* 2015;34:434–42.

58. Han L, Liu X, Li H, Zou J, Yang Z, Han J, et al. Blood coagulation parameters and platelet indices: Changes in normal and preeclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia. Hahn S, editor. *PLoS One*. 2014;9:e114488.
59. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté A-M, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: Development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011;377:219–27.
60. Laskin S, Payne B, Hutcheon JA, Qu Z, Joanne Douglas M, Ford J, et al. The role of platelet counts in the assessment of inpatient women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33:900–8.
61. Thangaratnam S, Koopmans CM, Iyengar S, Zamora J, Ismail KMK, Mol BWJ, et al. Accuracy of liver function tests for predicting adverse maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90:574–85.
62. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194, 160.e1–8.
63. Anumba DOC, Lincoln K, Robson SC. Predictive value of clinical and laboratory indices at first assessment in women referred with suspected gestational hypertension. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29:163–79.
64. Bellomo G, Venanzi S, Saronio P, Verdura C, Narducci PL. Prognostic significance of serum uric acid in women with gestational hypertension. *Hypertension*. 2011;58:704–8.
65. Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Alvarez FV. New biomarkers in diagnosis of early onset preeclampsia and imminent delivery prognosis. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:1159–68.
66. Wu Y, Xiong X, Fraser WD, Luo ZC. Association of uric acid with progression to preeclampsia and development of adverse conditions in gestational hypertensive pregnancies. *Am J Hypertens*. 2012;25:711–7.
67. Urato AC, Bond B, Craig SD, Norwitz ER, Paulus JK, Strohsnitter WC. Admission uric acid levels and length of expectant management in preterm preeclampsia. *J Perinatol*. 2012;32:757–62.
68. Laughon SK, Catov J, Powers RW, Roberts JM, Gandley RE. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens*. 2011;24:489–95.
69. Wolak T, Sergienko R, Wiznitzer A, Paran E, Sheiner E. High uric acid level during the first 20 weeks of pregnancy is associated with higher risk for gestational diabetes mellitus and mild preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2012;31:307–15.
70. Bainbridge SA, Roberts JM, von Versen-Höyneck F, Koch J, Edmunds L, Hubel CA. Uric acid attenuates trophoblast invasion and integration into endothelial cell monolayers. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009;297:C440–50.
71. Mulla MJ, Myrtolli K, Potter J, Boeras C, Kavathas PB, Sfakianaki AK, et al. Uric acid induces trophoblast IL-1 β production via the inflammasome: Implications for the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2011;65:542–8.
72. Matias ML, Romão M, Weel IC, Ribeiro VR, Nunes PR, Borges VT, et al. Endogenous and uric acid-induced activation of NLRP3 inflammasome in pregnant women with preeclampsia. *PLoS One*. 2015;10:e0129095.
73. Murata M, Fukushima K, Takao T, Seki H, Takeda S, Wake N. Oxidative stress produced by xanthine oxidase induces apoptosis in human extravillous trophoblast cells. *J Reprod Dev*. 2013;59:7.
74. Chen Q, Lau S, Tong M, Wei J, Shen F, Zhao J, et al. Serum uric acid may not be involved in the development of preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2015;30:136–40.
75. Ohkuchi A, Hirashima C, Matsubara S, Suzuki H, Takahashi K, Usui R, et al. Serum sFlt1:PIGF ratio, PIGF, and soluble endoglin levels in gestational proteinuria. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28:95–108.
76. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202, 161.e1–11.
77. Ohkuchi A, Hirashima C, Suzuki H, Takahashi K, Yoshida M, Matsubara S, et al. Evaluation of a new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PIGF levels in women with preeclampsia. *Hypertens Res*. 2010;33:422–7.
78. Sunderji S, Gaziano E, Wothe D, Rogers LC, Sibai B, Karumanchi SA, et al. Automated assays for sVEGF R1 and PIGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202, 40.e1–7.
79. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012;125:911–9.
80. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014;124:771–81.
81. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014;63:346–52.
82. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374:13–22.
83. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45:241–6.
84. Andersen LB, Frederiksen-Møller B, Work Havelund K, Dechend R, Jørgensen JS, Jensen BL, et al. Diagnosis of preeclampsia with soluble Fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio: an inter-assay comparison. *J Am Soc Hypertens JASH*. 2015;9:86–96.
85. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206, 58.e1–8.
86. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Escribano D, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: Prognostic value in early-onset pre-eclampsia: Prognostic value of sFlt-1/PIGF and UtA Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43:525–32.
87. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumatti L, et al. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta*. 2012;33:495–501.
88. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208, 203.e1–10.
89. Baschat AA, Magder LS, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211, 514.e1–7.
90. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics,

- biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn.* 2015;35:183–91.
91. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2014;34:618–27.
 92. Xu T, Zhou F, Deng C, Huang G, Li J, Wang X. Low-dose aspirin for preventing preeclampsia and its complications: A meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2015:567–73.
 93. LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2014;161:819.
 94. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolos SEGO: Trastornos hipertensivos del embarazo. *Prog Obstet Ginecol.* 2007;50:446–55.
 95. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG- Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;117:422–4.