

Valor predictivo de la hemoconcentración para el diagnóstico de eclampsia en pacientes con preeclampsia severa

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Con objeto de evaluar el valor predictivo de la hemoconcentración para predecir eclampsia en pacientes con preeclampsia severa. Se revisaron 162 historias clínicas, de los cuales 24 casos correspondieron a eclampsia, 69 de preeclampsia severa y 69 gestantes normales, que acudieron al hospital Belén de Trujillo, entre enero 2010 a diciembre 2012. Se encontró que el 43 % de los casos presentó cefalea como estigma premonitorio de eclampsia, el 84 % presentó incremento de masa plaquetaria, con trombocitosis relativa y VPM > de 10.7. El 79 % de casos de eclampsia presentó hematocrito > de 36%, con un VPP de 0.79, un VPN de 0.97 y un Ods ratio de la prueba ORP de 117.8. Se concluye que el Hematocrito > de 36% como indicador de hemoconcentración, es una prueba accesible, de baja complejidad y bajo costo, con alto valor predictivo, que la convierten en una prueba útil para pesquisar a las gestantes con alto riesgo de eclampsia.

Palabras Clave: Riesgo relativo, hemoconcentración, eclampsia, gestantes con disfunción endotelial.

SUMMARY

To assess the predictive value of hemoconcentration to predict eclampsia in patients with severe preeclampsia. 162 medical records, of which 24 cases were eclampsia, 69 severe preeclampsia and 69 normal pregnant women admitted to hospital Belen Trujillo, from January 2010 to December 2012. They found that 43% of patients presented with headache were reviewed as premonitory stigma eclampsia, 84% showed increased platelet mass, relative thrombocytosis and $VPM > 10.7$. 79% of cases of eclampsia presenting hematocrit $> 36\%$, with a PPV of 0.79, an NPV of 0.97 and Ods ratio of ORP testing 117.8 It is concluded that the hematocrit $> 36\%$ as an indicator of hemoconcentration is an available evidence, low complexity and low cost with high predictive value that make it a useful test in order to screen pregnant women at high risk of eclampsia.

Keywords: Relative risk, hemoconcentration, eclampsia, pregnant with endothelial dysfunction.

INTRODUCCIÓN

La Eclampsia es definida como la presencia de convulsiones o trastornos de conciencia en gestantes, en ausencia de causa neurológica evidente ¹. Tradicionalmente ha sido considerado como el estadio final o más severo de la preeclampsia; de modo que había una progresión racional de severidad de la preeclampsia severa, hacia el episodio convulsivo-eclampsia ². Considerar a la preeclampsia como el componente mas frecuente y mas severo de una disfunción pan-endotelial inducida por el citotrofoblasto, permite entender la amplia gama de posibilidades clínicas, las cuales dependen del órgano blanco materno comprometido; así es posible encontrar eclampsia en gestantes con preeclampsia severa y /o con preeclampsia leve ^{3,4,5}.

A la fecha no se han establecido los criterios que permiten predecir la eclampsia y solo la búsqueda activa, permite identificar a las gestantes con riesgo de presentar esta complicación ⁶. Al-Safi reporta una serie de 152 puérperas, que fueron dadas de alta sin diagnóstico de enfermedad hipertensiva, las cuales entre 2 y 42 días reingresaron con diagnóstico de preeclampsia, de las cuales 14.5% presentó eclampsia ⁷.

Liu S, Joseph y Eke AC reportan que la cefalea se presenta en el 70% de las gestantes que presentan eclampsia. Otros síntomas prodrómicos incluyen dificultad para respirar, visión borrosa, náuseas o vómitos, edema, déficit neurológico y dolor epigástrico ^{8,9}. Como ha sido descrito en otros trabajos previos y textos de la especialidad.

El estudio anatómo-patológico del tejido cerebral, de las pacientes que fallecieron con eclampsia, muestra: hemorragias cerebrales y Hemorragia petequiral cortical en el lóbulo occipital; edema cerebral difuso y trombosis cerebral, sugiriendo severas alteraciones en la

autorregulación del flujo sanguíneo a nivel cerebral (espasmo, hipoxia y vasodilatación cerebral), que explican la cefalea y otros síntomas y signos de la disfunción cerebral^{10,11,12}.

La hemoconcentración, produce enlentecimiento del flujo circulatorio, hipoxia periférica, deshidrata la neurona. Razón por la cual se describe compromiso del sensorio y convulsiones en niños con deshidratación hipertónica¹³. Se ha descrito que la sangre de pacientes con preeclampsia severa esta hemoconcentrada¹⁴. Se ha reportado que el 23% de gestantes con preeclampsia leve que son sometidas a inducción de parto vaginal, se convierten en preeclampsia severa, por el mismo estrés del parto y se recomienda utilizar sulfato de magnesio para prevenir eclampsia¹⁵.

En el hospital Belén de Trujillo (HBT), desde el año 2010 se esta utilizando el paradigma de disfunción endotelial¹⁶ para la pesquisa y manejo de preeclampsia. Sin embargo se han registrado casos de eclampsia, en pacientes con preeclampsia leve, que fueron sometidas a labor de parto.

En el presente trabajo se pretende estudiar si la hemoconcentración, es útil para predecir eclampsia, en gestantes con preeclampsia sometidas a labor de parto en el HBT. En base a lo anteriormente planteado es admisible pensar que la hemoconcentración si es útil para predecir eclampsia en gestantes con preeclampsia sometida a labor de parto.

Se habrá confirmado la hipótesis, si existe un mayor número de gestantes con hematocrito > de 36% antes que se presente la eclampsia.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó en gestantes que acudieron al servicio de obstetricia del Hospital Belén de Trujillo (HBT), entre enero 2010 a diciembre 2012. Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles. Ingresaron al estudio 162 pacientes de los cuales 24 presentaron eclampsia, 69 con preeclampsia severa y 69 gestantes normales.

Ingresaron al estudio todos los casos de eclampsia (24), se eligieron al azar 69 casos de preeclampsia severa y 69 gestantes normales. En quienes se evaluó el hemograma automatizado para determinar el hematocrito y la historia clínica para determinar la severidad de la preeclampsia-eclampsia.

Diseño de contrastación se trata de un diseño de cohorte, retrospectivo, analítico, observacional de casos y controles.

Hemoconcentración	Si Eclampsia	No eclampsia
Hcto > de 36%	VP	FP
Hcto < de 36%	FP	VN

$$S = VP / (VP + FN)$$

$$E = VN / (VN + FP)$$

$$VPP = VP / (VP + FP)$$

$$VPN = VN / (VN + FN)$$

$$CPP = S / (1 - E)$$

$$CPN = (1 - S) / E$$

$$IE = (VP + VN) / (VP + VN + FP + FN)$$

$$IY = S + E - 1$$

Operacionalización de variables

Variable	Dimensiones	Indicador	Escala medición
Hematocrito independiente	Anemia	< de 30%	Nominal si Nominal no
	Normal	31 - 36%	
	hemoconcentrado	>36%	
Disfunción del SNC dependiente	Cefalea	Pulsatil fronto occipital	Nominal si Nominal no
	Fotopsias	Luces o destellos luminoso percibido	Nominal si Nominal no
	Acufenos	Zumbido o ruidos percibidos por la paciente.	Nominal si Nominal no
	Alteración sensorio del	Apache 14	Nominal si Nominal no
	Convulsiones	Apache 10-13 Apache <9 Contracciones musculares espasmódicas tónico- clónicas	Nominal si Nominal no Nominal si Nominal no
Var participante preeclampsia	Leve	PA > 140 /90 y proteinuria > 300mg	Continua
	Severa	PA > 160/110 o disfunción órgano blanco	

MÉTODO

Con el sistema informático perinatal (SIP), se obtuvo una relación de los casos con preeclampsia- eclampsia que fueron hospitalizadas en el HBT, entre enero 2010 a diciembre 2013, ingresaron al estudio los 24 casos de eclampsia, el grupo B conformado por pacientes con preeclampsia severa se eligieron 69 pacientes utilizando una tabla de números aleatorios, con una razón de 9. El grupo C se conformó por 69 pacientes sin complicaciones elegidas al azar con una tabla de números aleatorios con constante de 16 del total de gestantes normales que asistieron la HBT entre enero 2010 a dic 2012, el primer número de cada serie se eligió al azar con un dado. En todos los casos se verificó el diagnóstico de egreso. Se chequearon los criterios para preeclampsia Hipertensión > 140/90 mmHg con proteinuria > de 300 md/ día. Se identificaron en el hematocrito el total de casos que presentaron hemoconcentración durante su estancia hospitalaria; se identificaron los casos que presentaron convulsiones y que fueron catalogadas como eclampsia. Los datos fueron recogidos en un protocolo diseñado para el estudio y el análisis de las diferencias se realizó con el método del Chi cuadrado para proporciones.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Historia clínica de Gestante con diagnóstico de preeclampsia –eclampsia en el periodo enero 2010 a diciembre 2012.
- 2) Diagnóstico de egreso confirmado como preeclampsia – eclampsia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Historia de pacientes con antecedentes de epilepsia.

- 2) Historia de pacientes con meningitis o SEPSIS. Tumor cerebral o accidente cerebro vascular.

CRITERIOS DE SEPARACION

- 1) Historias incompletas en las que falten análisis clínicos.
- 2) Historias con diagnóstico de egreso mal llenado o erróneo.
- 3) Pacientes procedentes de la sierra.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Eclampsia : convulsiones o pérdida de conciencia durante el embarazo en ausencia de causa neurológica [14].

Preeclampsia : Presión arterial $>$ de 140/90 mmHg mas proteinuria $>$ de 300 mg y $<$ de 1 gr en orina /día.

Preeclampsia severa: Presión arterial $>$ 160/110 O cualquier presión Con estigmas de daño de órgano blanco.

Hemoconcentración: Hb $>$ de 12 gr/dl o Hcto $>$ de 36% en gestantes (16).

Cefalea: dolor de cabeza pulsátil o global de gran intensidad descrito por la gestante.

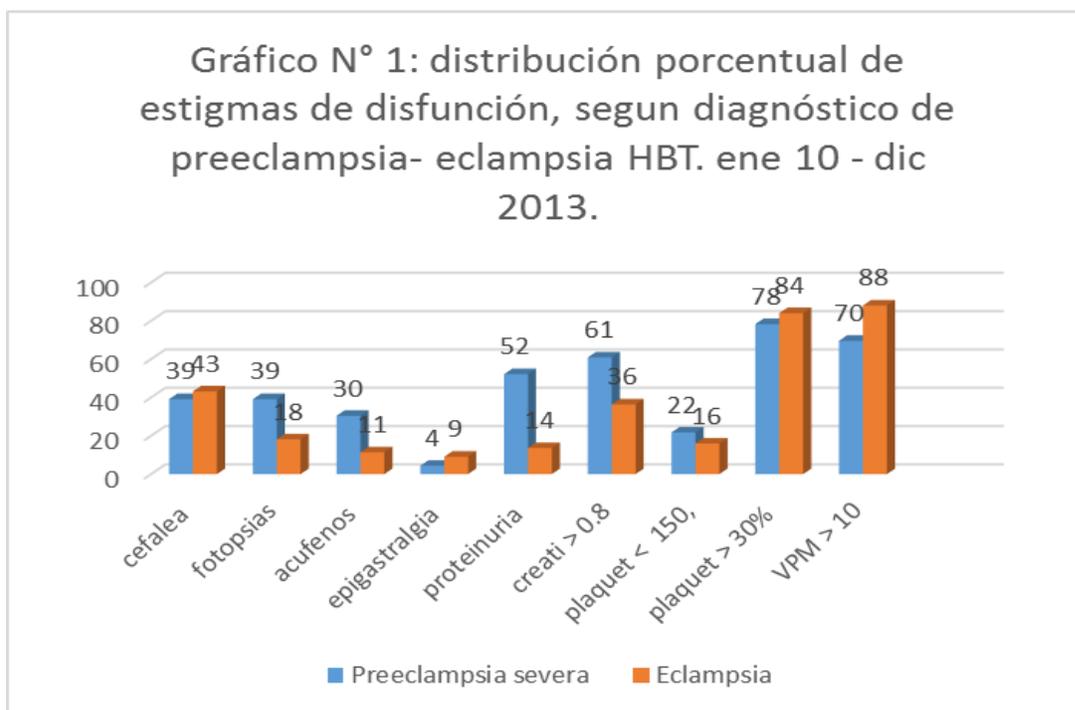
fotopsias: destello luminosos o luces descritos por la gestante .

Acúfenos: sensación de ruidos o zumbido permanente de uno o ambos oídos descrito por la gestante [15].

Alteración de la conciencia: Esta referida a la capacidad de respuesta del SNC el cual se mide con la escala APACHE. En pacientes previamente sanas.

RESULTADOS

La edad gestacional promedio para preeclampsia severa fue de 36.3 semanas y de 35.6 semanas para eclampsia. Con una presión arterial media PAM de 113.3 mm Hg para preeclampsia severa y de 110.6 para eclampsia P 0.05.



Cuadro N° 1. Distribución del hematocrito según diagnóstico de preeclampsia – eclampsia o gestante normal. HBT. Ene 2010 a dic 2012.

Cuadro 1. Distribución de pacientes según el hematocrito y diagnóstico clínico preeclampsia, eclampsia o normal. HBT 2010-2012.

Diagnóstico	Hematocrito				total
	<30%	30< 36%	36.1 a 40 %	> 40.1 %	
Preeclampsia severa	7	14	34	9	64
Eclampsia	4	1	16	3	24
normales	0	62	2	0	64
Total	11	77	52	12	152

X = 7.8965 P < de 0.003

Cuadro N° 2. Distribución de casos de hematocrito menor o mayor de 36%, según condición del embarazo normal, preeclampsia, eclampsia. HBT ene 2010 a dic 2012.

Diagnóstico	Hematocrito		Total
	negativo < 36%	positivo > 36%	
Preeclampsia severa	21	43	64
Eclampsia	5	19	24
Normal	62	2	64
Total	88	64	152

P < de 0.05

Cuadro N° 3. Distribución de casos de positivos y negativos según hematocrito mayor o menor de 36% y diagnóstico de gestación normal o con **preeclampsia**. HBT 2010 - 2012

	preeclampsia	normal
Hcto >36%	43	2
Hcto < 36	21	62
Total	64	64

Indicadores de validez del hematocrito para predecir **preeclampsia**

S	E	VPP	VPN	CPP	CPN	IE	ORD
0.956	0.747	0.672	0.969	3.777	0.059	0.067	63.476

Cuadro N° 4. Distribución de casos de positivos y negativos según hematocrito mayor o menor de 36% y diagnóstico de gestación normal o con **eclampsia**. HBT 2010 - 2012

	Eclampsia	normal	Total
Hcto >36%	19.0	2.0	21.0
Hcto < 36	5.0	62.0	67.0
Total	24.0	64.0	88.0

Indicadores de validez del hematocrito para predecir **Eclampsia**

S	E	VPP	VPN	CPP	CPN	IE	ORD
0.905	0.925	0.792	0.969	12.124	0.103	0.201	117.8

DISCUSIÓN

Se encontraron 849 casos de preeclampsia (7.8%), que coincide con la prevalencia reportada por otros trabajos, para otras poblaciones ¹⁸ . La edad gestacional promedio para los casos de preeclampsia severa es de 36.3 semanas con un rango de 30 a 38 semanas. La edad gestacional promedio en los casos con eclampsia es de 35.6 semanas con un rango de 30 a 41 semanas. Que es similar a lo reportado en otros estudios ¹⁹.

La presión arterial media en pacientes con preeclampsia severa es de 113.2 que es ligeramente mayor a la del grupo con eclampsia de 110.6 con un P 00.05 que muestra que la eclampsia no necesariamente está asociado a cifras de hipertensión severa, como ha sido reportado por otros estudios²⁰ , que refuerza la tesis planteada en el presente estudio, que la preeclampsia y la eclampsia son forma clínicas severas de disfunción endotelial inducida por el citotrofoblasto y que las alteraciones biomoleculares como ha sido demostrado disminuye la producción de prostaciclina y óxido nítrico con incremento de tromboxanos lo que induce daño de la membrana basal del capilar, induciendo la salida de macromoléculas del intravascular al intersticio, que produce edema y sobre todo inicia un proceso de hemoconcentración, que dificulta la circulación sanguínea y entrega periférica de Oxígeno, produciendo hipoxia y disfunción celular ¹⁶, la hemoconcentración inicia en el compartimento intracelular el aporte de agua compensatorio al extracelular-intravascular, que contribuya a la disfunción neuronal y favorece la despolarización y la crisis convulsivas ²¹.

El gráfico 1 muestra que la cefalea global pulsátil, es el estigma más frecuente de disfunción del SNC, seguido de fotopsias y acufenos , descritos como síntomas

premonitorios de eclampsia, que es similar a lo reportado en otros estudios y textos²² también se observa que la epigastralgia descrito como premonitorio de severidad es poco frecuente tanto en preeclampsia como en eclampsia , en el trabajo estuvo asociada, a los casos de síndrome de HELLP, que coincide a lo reportado en otros estudios ²³.

La proteinuria se presentó en el 52% de casos con preeclampsia, muy superior a la que encontró en el grupo con eclampsia de 14%, hallazgo que refuerza la tesis planteada en este estudio. Esta diferencia puede explicarse en el sesgo mismo del diagnóstico, considerando que la preeclampsia se define como hipertensión más proteinuria mayor de 0.3 mg /día, como lo recomienda la ACOG ²⁴, el 48% de casos de preeclampsia sin proteinuria corresponde a los casos diagnosticados con enfoque de disfunción endotelial en el que la proteinuria es reemplazada por la presencia de cualquier otro estigma de disfunción de órgano blanco que acompaña a la hipertensión en gestantes mayores de 20 semanas que se utiliza en el servicio de Obstetricia del HBT desde el 2010 ¹⁶ .

Este resultado de 14% de proteinuria en eclampsia sugiere que la disfunción renal, no necesariamente coexiste con hipertensión y que la disfunción de la membrana basal del capilar encefálico, es independiente de la disfunción capilar en el glomérulo renal. Lo que cuestiona seriamente la aseveración de que la eclampsia es una complicación más severa de la preeclampsia, por el contrario que ambas son expresiones de disfunción endotelial inducido por el cito trofoblasto, cuyo cuadro clínico, es determinado por el antígeno paterno del producto gestacional ²⁵.

La creatinina sérica mayor de 0.8 se presentó en el 61% de los casos con preeclampsia severa y en el 36% de los casos de eclampsia, como vemos la disfunción del SNC se

presenta independientemente de la disfunción renal, lo que refuerza la tesis planteada por Shimajuko y Rodriguez el 2011, que el cuadro clínico de la disfunción endotelial es un hecho aislado en cada embarazo el cual es dependiente del antígeno fetal, ligado al espermatozoide que por azar fecunda al ovulo, por tanto una gestante que tuvo un cuadro dominado por hipertensión en un embarazo previo, pudiera presentar daño hepático o renal o eclampsia sin hipertensión en un embarazo subsiguiente. Tal como se puede deducir de los nuevos criterios para el diagnóstico de preeclampsia recomendado por ACOG ²⁵, con respecto a la hipertensión, si bien es el síntoma más frecuente, no se presenta en todos los casos como ha ocurrido en el presente trabajo en que 3 casos (12.5%) de eclampsia presentaron cifras de presión arterial normal.

El 74 % en las pacientes con preeclampsia severa y el 84% en la eclampsia presentan incremento del número de plaquetas en relación al basal y solo el 14 a 20 % presentan disminución de las plaquetas, como vemos estos resultados se explican porque el embarazo per se, induce un mayor consumo de plaquetas ²⁶, pero en la pacientes con disfunción endotelial la relación tromboxanos/ prostaciclina se incrementa, aumentando el consumo de plaquetas a nivel periférico ^{27,28}; esto induce en la medula ósea una respuesta compensatoria con mayor producción de plaquetas y que de mantenerse el estímulo termina liberando trombocitos más jóvenes y más grandes (nucleados), y solo cuando se supera la capacidad de producción de plaquetas en la medula ósea , se inicia la trombocitopenia, encontrada en los estadios finales y más severos de preeclampsia²⁹. Planteamos que la trombocitopenia no es una condición espontanea, súbita, por el contrario existe un proceso continuo de trombocitosis compensatoria previa, referida como incremento en más del 30% de la masa plaquetaria basal de la gestante ¹⁶, que debiera ser

pesquisada activamente a fin de identificar a la disfunción en los estadios iniciales, antes que la hipertensión o la trombocitopenia aparezcan. El consumo plaquetario se confirma con el incremento de selectina P (plaquetaria) que se incrementa tempranamente entre las 14 y 15 semanas de gestación^{30,31}, que está siendo utilizado como marcador de riesgo de preeclampsia³². Resultados que en nuestro estudio corresponden con que 70 y 88% de casos presenten volumen plaquetario medio (VPM) mayor de 10.7 fentolitros, que sugiere mayor actividad de producción de plaquetas en la medula ósea. Sugiriendo que el incremento de la masa plaquetaria es un indicador sensible de disfunción endotelial.

El cuadro 1 muestra el comportamiento del hematocrito como indicador de hemoconcentración, y como se puede observar 62 casos (96 %) de las gestantes normales tienen hematocrito menor de 36% , que coincide con lo aceptado en los textos de obstetricia que el embarazo cursa con una anemia dilucional y se acepta como normal cifras de hemoglobina de 11 gr /dl³³; el grupo de pacientes con eclampsia el 79.1% presento hematocrito mayor de 36% , con un VPP de 0.793 , y un ORP de 117.8, que nos sugiere que la hemoconcentración es útil para predecir eclampsia en pacientes con preeclampsia severa. Con un ORP superior a 50, considerado como punto de corte para pruebas de alto nivel diagnóstico³⁴.

La disfunción endotelial se sustenta en un proceso biomolecular, caracterizado por el incremento de endotelina-1, y SFLT-1 sustancias con efecto vasoconstrictor, con disminución de prostaciclina y óxido nítrico con efecto vasodilatador, que a nivel capilar producen disminución de flujo sanguíneo, hipoxia y daño celular, cuyo efecto sistémico depende del carácter antigénico del endotelio del huésped (materno) y la reactividad del

antígeno fetal de origen paterno ³⁵ similar al síndrome de reacción contra huésped ³⁶; como parte de un proceso de fracaso de la tolerancia inmunológica. Durante el trabajo se presentaron 2 casos de gestaciones de 28 y 29 semanas con incremento de 20 mmHg en la presión diastólica basal, creatinina sérica de 1.1 mg /dl, edema, ambos casos recibieron corticoides para maduración pulmonar pero en su evolución la presión se mantuvo el edema disminuyó, la creatinina bajó a 0.8 mg /dl y terminaron en parto vaginal a las 38 y 39 semanas. Pero ambas presentaron hipertensión de 150 /100 en el puerperio, con creatinina de 1.4 y 1.6 mg /dl, y evolucionaron favorablemente. Esto nos muestra que el embarazo es un proceso dinámico, que el proceso de tolerancia inmunológico, puede controlar, estabilizar, contemporizar o revertir la evolución del cuadro clínico de la disfunción endotelial. Condición que hace de la preeclampsia un tema apasionante ligado a la supervivencia y existencia de la especie humana. Se ha reportado que las pacientes con preeclampsia tienen mayor riesgo de presentar complicaciones a largo plazo, como, hipertensión e insuficiencia renal, diabetes ³⁷. Riesgo que se incrementa con la severidad de la preeclampsia. Luego hacer la búsqueda activa de la disfunción endotelial antes que se presente las formas severas (preeclampsia), no solo disminuirá la tasa de morbilidad y mortalidad materna, sino que mejorará la calidad de vida de estas pacientes.

CONCLUSIONES

La preeclampsia definida como hipertensión más un estigma de disfunción de órgano blanco, es el cuadro clínico más común pero más tardío de la disfunción endotelial inducida por el citotrofoblasto.

El hematocrito $>$ de 36%, tiene una sensibilidad de 90.5% y una especificidad de 92.5% para predecir eclampsia en pacientes con preeclampsia severa, con Ods ratio de la prueba ORP de 117.8 que la convierte en una prueba de alta efectividad .

El Hematocrito $>$ de 36% como indicador de hemoconcentración es una prueba de baja complejidad, bajo costo, accesible para complementar los criterios de pesquisa, de la disfunción endotelial, en estadios iniciales. Antes que presenten hipertensión. O daño de órgano blanco.

Considerar el hematocrito $>$ de 36% como estigma de disfunción endotelial contribuirá a reducir la tasa de complicaciones asociadas a preeclampsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy. ACOG. Technical Bulletin #219. American College of obstetricians and Gynecologists, Washington, DC, 1996. www.CDC.gov.
2. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 1994; 309:1395.
3. Tuffnell DJ, Jankowicz D, Lindow SW, et al. Outcomes of severe pre-eclampsia/eclampsia in Yorkshire 1999/2003. *BJOG* 2005; 112:875.
4. Zwart JJ, Richters A, Ory F, et al. Eclampsia in the Netherlands. *Obstet Gynecol* 2008; 112:820.
5. Tan KH, Kwek K, Yeo GS. Epidemiology of pre-eclampsia and eclampsia at the KK Women's and Children's Hospital, Singapore. *Singapore Med J* 2006; 47:48.
6. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:80.
7. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, et al. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstet Gynecol* 2011; 118:1102.
8. Liu S, Joseph KS, Liston RM, et al. Incidence, Risk Factors, and Associated Complications of Eclampsia. *Obstet Gynecol* 2011; 118:987.
9. Eke AC, Ezebialu IU, Okafor C. Presentation and outcome of eclampsia at a tertiary center in South East Nigeria--a 6-year review. *Hypertens Pregnancy* 2011; 30:125.
10. Sheehan, HL, Lynch, JB. Pathology of toxemia of pregnancy. William and Wilkins, Baltimore, 1973.
11. Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, Cunningham FG. Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:714.
12. Morriss MC, Twickler DM, Hatab MR, et al. Cerebral blood flow and cranial magnetic resonance imaging in eclampsia and severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997; 89:561.
13. Miller W, Gorlin H. Electrolyte's disturbances in paediatrics. *N England Med.* 2004; vol 234: 245-273.

14. Crane J, Delaney T. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30:561; author reply 561.
15. Hall DR, Odendaal HJ, Smith M. Is the prophylactic administration of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia indicated prior to labour? *BJOG* 2000; 107:903.
16. R Shimajuko, H Rodríguez y R Uriol. Incidencia de disfunción endotelial inducida por el citotrofoblasto en el hospital Belén de Trujillo. *Trab de investig Facultad de Medicina-UNT* 2011.
17. Abanto V. Análisis de relación y correlación lineal 2011 [www.uoc.edu/in3/emath/docs/ Regresión Lineal](http://www.uoc.edu/in3/emath/docs/Regresión%20Lineal) [pesquisado a las 20 horas del 11 de nov del 2012].
18. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J am soc Hypertns* 2010;4: 66-78.
19. Barton JR, O'brien JM, Bergauer NK, et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:979.
20. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1408.
21. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:178.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *ACOG practice bulletin #33. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002.*
23. Sibai BM, Abdella TN, Spinnato JA, Anderson GD. Eclampsia. V. The incidence of nonpreventable eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:581.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *ACOG practice bulletin #33. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013.*
25. Wallenburg HC, van Kessel PH. Platelet lifespan in normal pregnancy as determined by a nonradioisotopic technique. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85(1): 33-6.
26. Zhou CC, Ahmad S, Mi T, et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. *Hypertension* 2008; 51:1010.

27. Rahman TM and Wendon J. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. Q J Med 2002; 95: 343-57.
28. Gasem T, Al Jama FE, Burshaid S, Rahman J, Al Suleiman SA, Rahman MS. Maternal and fetal outcome of pregnancy complicated by HELLP syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009; 22(12): 1140-3.
29. Abella E, Pedro C y Salinas R. Aspectos hematológicos en medicina interna. In: Sans-Sabrafen, Besses Raebel, Vives Corrons. Hematología Clínica. 4ª ed. Barcelona: Harcourt, 2001; 760-82.
30. José Daniel Salazar-Exaire, Ruth Iliana Reyes-Martínez, Raúl González-Álvarez, Jesús Carlos Briones-Garduño. P-selectina como marcador de reactividad endotelial en pacientes con preeclampsia. Cir Ciruj 2004; 72: 121-124.
31. E. Reyna Villasmil, J. Mejia , N. Reyna, D. Torres-Cepeda, J. Santos y J. Perozo. Selectinas solubles en preeclámpicas y embarazadas normotensas sanas. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. 2013, 4:12-19.
32. Salazar Exaire J, Reyes Martínez R, González Alvarez R, Briones Garduño J. P-selectina como marcador de reactividad endotelial en pacientes con preeclampsia. Cir Ciruj 2004; 72(2) : 121-124.
33. Williams P : cambios fisiológicos del embarazo en Texto de Ginecología y obstetricia. Mac Grazw Hill, 2010 :123.
34. Enrique O, Sánchez JA, Menárguez JF, Hidalgo IM. Lectura crítica de un artículo sobre diagnóstico.[https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/136615-capitulo_9.pdf], pesquisada a las 17 horas del 07 noviembre 2014.
35. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. N Engl J Med 2001; 344:867.
36. Alcalá Pérez D y cols. Enfermedad injerto contra huésped. Rev Cent Dermatol Pascua, 2009; 3: 12-16.
37. Williams D. long term complications of preeclampsia. Semn Nephrol 2011,31: 111-122.