

DOI: <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4>

Proteinuria y factores de riesgo preexistentes para el desarrollo de preeclampsia en gestantes

Proteinuria and pre-existing risk factors for the development of preeclampsia in pregnant women

Proteinúria e fatores de risco preexistentes para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia em gestantes

Stefany Virginia Aguayo-Guerrero ^I
aguayo-stefany6263@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-8915-6703>

Nereida Josefina Valero-Cedeño ^{II}
nereida.valero@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-4997-7168>

Correspondencia: leon-ana1479@unesum.edu.ec

* **Recepción:** 22/09/2022 * **Aceptación:** 12/10/2022 * **Publicación:** 19/11/2022

1. Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico, Instituto de Posgrado, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
2. Dra. Mg, PhD, Instituto de Posgrado, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

Resumen

La proteinuria gestacional puede ser parte de los trastornos hipertensivos del embarazo. Son un desafío en especial la preeclampsia, que se presenta como hipertensión de inicio reciente y proteinuria durante el tercer trimestre, puede progresar a complicaciones graves, incluida la muerte materno-fetal. Esta investigación tuvo como objetivo evaluar evidencias científicas actuales sobre la proteinuria y otros factores de riesgo preexistentes para el desarrollo de preeclampsia en gestantes. Se aplicó un diseño documental tipo descriptivo. Se seleccionaron desde bases de datos científicas 85 artículos, publicados entre los años 2018 a 2022. La preeclampsia es un síndrome sistémico que afecta los sistemas cardiovascular, renal y hepático y se asocia con una mayor morbimortalidad materna y perinatal. La proteinuria se utiliza para distinguir la preeclampsia de las condiciones de menor riesgo de hipertensión gestacional y crónica en el embarazo, aunque puede ocurrir en ausencia de proteinuria. Un índice de masa corporal materno más alto, edad más joven, nuliparidad y embarazo gemelar, se asocian de forma independiente con mayores probabilidades de proteinuria en el embarazo. Los trastornos hipertensivos afectan hasta el 10% de las gestantes en todo el mundo, lo que incluye el 3-5% de todos los embarazos complicados con preeclampsia. A pesar de su prevalencia, los factores de riesgo identificados todavía se mantienen sin precisión para predecir su aparición. La preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad materna y se asocia con resultados fetales adversos que incluyen restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro, desprendimiento de placenta, sufrimiento fetal y muerte fetal en el útero. El diagnóstico y manejo oportuno de la preeclampsia implican prevención de los efectos adversos de la prematuridad según la gestación.

Palabras clave: Diagnóstico; Embarazo; Hipertensión Gestacional; Perinatal; Riesgos.

Abstract

Gestational proteinuria may be part of the hypertensive disorders of pregnancy. They are especially challenging in preeclampsia, which presents as new-onset hypertension and proteinuria during the third trimester, and can progress to serious complications, including maternal and fetal death. This research aimed to evaluate current scientific evidence on proteinuria and other pre-existing risk factors for the development of preeclampsia in pregnant women. A descriptive type documentary design was applied. A total of 85 articles, published between 2018 and 2022, were selected from

scientific databases. Preeclampsia is a systemic syndrome that affects the cardiovascular, renal, and hepatic systems and is associated with increased maternal and perinatal morbidity and mortality. Proteinuria is used to distinguish preeclampsia from lower-risk conditions of gestational and chronic hypertension in pregnancy, although it can occur in the absence of proteinuria. Higher maternal body mass index, younger age, nulliparity, and twinning are independently associated with higher odds of proteinuria in pregnancy. Hypertensive disorders affect up to 10% of pregnant women worldwide, which includes 3-5% of all pregnancies complicated by preeclampsia. Despite their prevalence, the identified risk factors still remain inaccurate in predicting their occurrence. Preeclampsia is one of the leading causes of maternal morbidity and is associated with adverse fetal outcomes including intrauterine growth restriction, preterm delivery, placental abruption, fetal distress, and fetal death in utero. The timely diagnosis and management of preeclampsia implies prevention of the adverse effects of prematurity according to gestation.

Keywords: Diagnosis; Pregnancy; Gestational Hypertension; perinatal; risks.

Resumo

A proteinúria gestacional pode fazer parte dos distúrbios hipertensivos da gravidez. Eles são especialmente desafiadores na pré-eclâmpsia, que se apresenta como hipertensão de início recente e proteinúria durante o terceiro trimestre, e pode progredir para complicações graves, incluindo morte materna e fetal. Esta pesquisa teve como objetivo avaliar as evidências científicas atuais sobre proteinúria e outros fatores de risco pré-existentes para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia em gestantes. Aplicou-se um desenho documental do tipo descritivo. Foram selecionados a partir de bases de dados científicas um total de 85 artigos publicados entre 2018 e 2022. A pré-eclâmpsia é uma síndrome sistêmica que afeta os sistemas cardiovascular, renal e hepático e está associada ao aumento da morbimortalidade materna e perinatal. A proteinúria é usada para distinguir a pré-eclâmpsia de condições de menor risco de hipertensão gestacional e crônica na gravidez, embora possa ocorrer na ausência de proteinúria. Maior índice de massa corporal materna, idade mais jovem, nuliparidade e gemelaridade estão independentemente associados a maiores chances de proteinúria na gravidez. Os distúrbios hipertensivos afetam até 10% das mulheres grávidas em todo o mundo, o que inclui 3-5% de todas as gestações complicadas por pré-eclâmpsia. Apesar de sua

prevalência, os fatores de risco identificados ainda permanecem imprecisos na previsão de sua ocorrência. A pré-eclâmpsia é uma das principais causas de morbidade materna e está associada a desfechos fetais adversos, incluindo restrição do crescimento intrauterino, parto prematuro, descolamento prematuro da placenta, sofrimento fetal e morte fetal in utero. O diagnóstico e manejo oportuno da pré-eclâmpsia implica na prevenção dos efeitos adversos da prematuridade de acordo com a gestação.

Palavras-chave: Diagnóstico; Gravidez; Hipertensão Gestacional; perinatal; riscos.

Introducción

Los trastornos hipertensivos son parte de las dificultades más habituales del embarazo a nivel mundial. Dentro de ellos la preeclampsia (PE), que afecta al 3-5% de las mujeres embarazadas y se caracteriza por edema, hipertensión arterial y proteinuria. Además, en mujeres con preeclampsia se diagnostica disfunción de muchos órganos, como riñón e hígado, mientras que en el caso del feto se observa restricción del crecimiento. Cuando no se trata, puede causar la muerte. En los países de bajos ingresos, este trastorno es una de las principales causas de mortalidad materna e infantil y predispone a las mujeres en la edad adulta a enfermedades cardiovasculares (ECV) (1). Casi una décima parte de las muertes maternas en Asia y en África y una cuarta parte de las muertes maternas en América Latina están relacionadas con trastornos hipertensivos del embarazo. Entre los trastornos hipertensivos, la preeclampsia y la eclampsia tienen el mayor impacto en la morbimortalidad materna y neonatal. Sin embargo, la mayoría de las muertes relacionadas con la PE y la eclampsia podrían evitarse si las mujeres recibieran asistencia oportuna y efectiva, administrada de acuerdo con estándares basados en pruebas científicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha informado que la PE es un problema de salud pública cuya incidencia oscila entre el 2 al 10% de los embarazos, siendo la incidencia 7 veces mayor en países en vías de desarrollo como los ubicados en América Latina, África y el Caribe, frente a los países desarrollados (2).

En Latinoamérica la morbilidad es del 8 al 45% y la mortalidad del 1 al 33% lo que hace que esta complicación sea significativa por el alto índice que presenta, esto es el resultado de la falta o insuficiente adherencia a los servicios de salud en relación a los controles prenatales, falta de atención eficaz y oportuna a las embarazadas con dichas complicaciones y atención en asistencia

obstétrica (2,3). La PE es una enfermedad multifactorial y multisistémica específica de la gestación. Clásicamente se diagnostica por la presencia de hipertensión arterial asociada a proteinuria manifestada en una gestante previamente normotensa después de 20 semanas de gestación. También se considera PE en ausencia de proteinuria si hay daño de órganos diana (4).

La PE es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. Los estudios dentro de los países han informado diferencias raciales en la presentación y el resultado, pero se sabe poco sobre las diferencias entre países. La prevalencia global de PE fue del 14,4% en Bangladesh. Se encontró que alrededor del 10% de los embarazos tenían preeclampsia después de las 20 semanas de gestación sin antecedentes de hipertensión. Por otro lado, se encontró que la prevalencia de preeclampsia sobreañadida a hipertensión crónica fue de 5,4% (5).

En un estudio realizado en China y Suecia, en un total de 555.446 embarazos suecos y 79.243 embarazos chino, con una edad materna media de 30,9 y 28,6 años, respectivamente. La prevalencia general de PE fue similar en Suecia y China, 2,9% y 2,3%, respectivamente, pero 32,5% considerados graves en Suecia y 68,1% en China. La obesidad (definida como $IMC \geq 28$ en China e $IMC \geq 30$ en Suecia) fue un factor de riesgo más fuerte en China en comparación con Suecia. La nuliparidad tuvo una asociación mucho más fuerte con la preeclampsia grave en Suecia en comparación con China (6).

En América Latina y el Caribe, los trastornos hipertensivos son responsables de casi el 26% de las muertes maternas, mientras que en África y Asia contribuyen al 9% de las muertes. Si bien la mortalidad materna es mucho menor en los países de ingresos altos que en los países en desarrollo, el 16% de las muertes maternas se pueden atribuir a trastornos hipertensivos (7). En Ecuador en un estudio realizado en el año 2018, se determinó que los trastornos hipertensivos fueron los causantes del 20,6% de la mortalidad materna entre los años 2017 y 2018 (8). Según el Ministerio de Salud Pública (MSP), en el año 2020, la PE fue la principal causa de muerte materna alcanzando el 26,2% (9).

El diagnóstico de la PE se sigue manteniendo dentro del análisis clínico, cuyos indicadores se basan especialmente en síntomas hipertensivos y proteinuria. Se han estudiado

muchos biomarcadores tratando de fundamentar un diagnóstico de laboratorio y predecir en forma anticipada la probabilidad de esta patología, pero desafortunadamente ninguno ha demostrado ser totalmente específico. Sin embargo, se debe resaltar al factor de crecimiento placentario (PIGF) y la Tirosina quinasa-1 (sFlt-1) como dos de los biomarcadores con mayor desempeño predictivo para esta enfermedad (10).

En el año 2018, la PE fue responsable del 5,3% de las muertes maternas en los Estados Unidos (11). También se asocia con un mayor riesgo de morbilidad materna y morbilidad y mortalidad perinatal en todo el mundo, principalmente en países de ingresos bajos y medianos (12,13,14). Aunque la etiología de la PE sigue sin estar clara, actualmente se cree que la placentación anormal conduce a una perfusión y disfunción placentaria posteriores, estrés sincitiotrofoblástico, estrés oxidativo, desequilibrios en los factores angiogénicos placentarios circulantes, perturbación del sistema renina-angiotensina (RAS), la senescencia placentaria, la inflamación, la disfunción endotelial y las anomalías inmunitarias influenciadas por la genética materna, la epigenética, el estilo de vida y los factores ambientales están involucrados en la fisiopatología de este trastorno (15-18).

La PE se desarrolla por insuficiencia placentaria y liberación de mediadores proinflamatorios y antiangiogénicos sistémicos, con la consecuente disfunción endotelial sistémica. En un estudio, las mujeres preeclámpticas con proteinuria masiva tenían evidencia de lesiones de mala perfusión vascular materna más graves. La severidad de las lesiones fue progresiva con proteinuria leve, moderada y masiva. Las mujeres con proteinuria masiva tuvieron una mayor incidencia de disfunción renal e hipertensión severa, y tuvieron partos prematuros más tempranos en comparación con las mujeres preeclámpticas con proteinuria leve y moderada ($p < 0,05$). La proteinuria en rango nefrótico parece estar asociada con peores resultados del embarazo (19).

La preeclampsia es un importante contribuyente a la morbilidad y mortalidad entre las mujeres embarazadas y conduce a malos resultados fetomaternos. La predicción de los resultados de salud fetal y materna permitirá intervenciones tempranas para reducir más daños. Se han estudiado varias pruebas bioquímicas, como la gonadotropina coriónica humana beta (β -HCG), la inhibina A, la activina A, la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), el ADN fetal y el Doppler por su capacidad para predecir resultados

de salud materna; sin embargo, la mayoría de estas pruebas son complejas y costosas. Entre las muchas variables que indican la gravedad de los resultados en los trastornos hipertensivos del embarazo, la proporción de proteína urinaria a creatinina (UPCR) es un índice importante. Una investigación que incluyó 165 mujeres que fueron diagnosticadas con proteinuria gestacional aislada, 38 (23,0%) de las cuales desarrollaron PE con características graves. Las mujeres en el tercil creciente de proteinuria tenían más probabilidades de desarrollar PE con características graves (5,5%, 21,8%, 41,8%, respectivamente; $p = 0,004$). Un mayor nivel de proteinuria gestacional aislada se asoció con un mayor riesgo de desarrollar PE con características graves entre las mujeres embarazadas de más de 24 semanas de gestación (20).

Es primordial durante el control del embarazo determinar en la primera consulta prenatal los factores de riesgo de PE y tomar las acciones oportunas para su prevención y durante los controles siguientes investigar signos y síntomas que puede asociarse a esta patología. Si se realiza un diagnóstico adecuado y a tiempo, se puede llevar a cabo un manejo apropiado y disminuir las complicaciones que pudieren presentarse como convulsiones, accidente cerebro vascular, síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia, por sus siglas en inglés), desprendimiento normoplacentario, e inclusive muerte fetal intrauterina o muerte materna, por lo tanto, el manejo oportuno evitará dichas complicaciones que ponen en peligro la salud de la madre y de su hijo (21).

Las pacientes que padecen de esta enfermedad culminan el parto por la vía quirúrgica (cesárea). El mayor riesgo de morbilidad, tanto para la madre como para el feto, se ha visto en la PE/Eclampsia que aparecen en el segundo trimestre de gestación. En el contexto de la pandemia, la evidencia actual sugiere que el embarazo no aumenta la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, pero parece empeorar el curso clínico de la enfermedad por Coronavirus 2019 o COVID-19, en comparación con mujeres no embarazadas de la misma edad (22). En general, las mujeres embarazadas con COVID-19 tenían un mayor riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), uso de ventilación mecánica invasiva, necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea y muerte materna, que las mujeres no embarazadas con COVID-19 (23).

Las mujeres embarazadas con una infección por SARS-CoV-2 tienen más probabilidades de

desarrollar PE y en la pandemia se ha agudizado esta problemática. Los profesionales de la salud deben conocer esta asociación y monitorear de cerca a las mujeres embarazadas con infección por SARS-CoV-2 para la detección temprana de PE, por lo que este tema es relevante para la salud pública y la práctica clínica. La importancia científica del presente proyecto es aportar al conocimiento de las complicaciones y gravedad de la PE como de sus posteriores inconvenientes en gestantes, en los diferentes grupos de edad, con la finalidad que se pueda contribuir al manejo prioritario de prevención de salud y regirse a un protocolo para evitar el desarrollo inminente de esta enfermedad, además que se estaría fortaleciendo a los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la Naciones Unidas (ODS), específicamente lo referente a la supervivencia materno infantil y las metas y estrategias del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y la OMS (24) para la prevención de tan importante problema de salud.

Materiales y métodos

Diseño y tipo de estudio

Investigación de diseño documental de tipo descriptivo el cual permitió seleccionar artículos relacionados al tema. Este estudio por su naturaleza es de alcance explicativo.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos científicas como PubMed, SciELO, Elsevier, Web of Science, Redalyc y Biblioteca Cochrane; también se utilizaron en la búsqueda páginas web oficiales de la Organización Mundial de la Salud. Se utilizaron los términos MeSH: “gestación”, “proteinuria”, “preeclampsia”, “síndromes hipertensivos”, “factores de riesgo”, “complicaciones en la gestación”, “proteinuria gestacional”, “morbimortalidad perinatal”, “biomarcadores”. Se emplearon operadores booleanos “and” u “or”, dado que el interés fue buscar información de manera conjunta y separada.

Criterios de inclusión y exclusión

Para la recolección de información se han incluido artículos a texto completo, de revisión, originales, metanálisis, textos de divulgación científica y páginas oficiales de la OMS referentes al

tema de investigación; no se aplicaron restricciones de diseño de estudio o de idioma, considerando artículos a nivel mundial, publicados en el periodo comprendido entre los años 2018 al 2022. Se excluyeron las tipologías de artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, tesis de repositorios, comentarios, opiniones, perspectivas, guías clínicas, resúmenes o actas de congresos.

Consideraciones éticas

Se aplicaron normas éticas al no incurrir en un plagio intencional, sin transgresión de la propiedad intelectual y hacer la citación correcta de los autores según las normas Vancouver (67).

Proceso de selección y síntesis de la información

En la selección inicial se incluyeron 421 artículos de las bases de datos antes mencionadas y aplicando los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 118 artículos que se relacionan en esta revisión. Una vez seleccionados los artículos, todos ellos fueron evaluados de manera independiente en cuanto a características básicas de publicación, de diseño de los estudios, los resultados y sus conclusiones. Cuando durante la revisión hubo dudas para su inclusión, se dio paso a la revisión del texto completo del documento (68) (Figura 1).

Identificación de estudios a través de bases de datos

Identificación

Registros identificados mediante
búsqueda de base de datos
Seleccionados por variables (n=421)

SciELO (n=110)

Redalyc (n=40)

PubMed (n=182)

Web of Science (n=79)

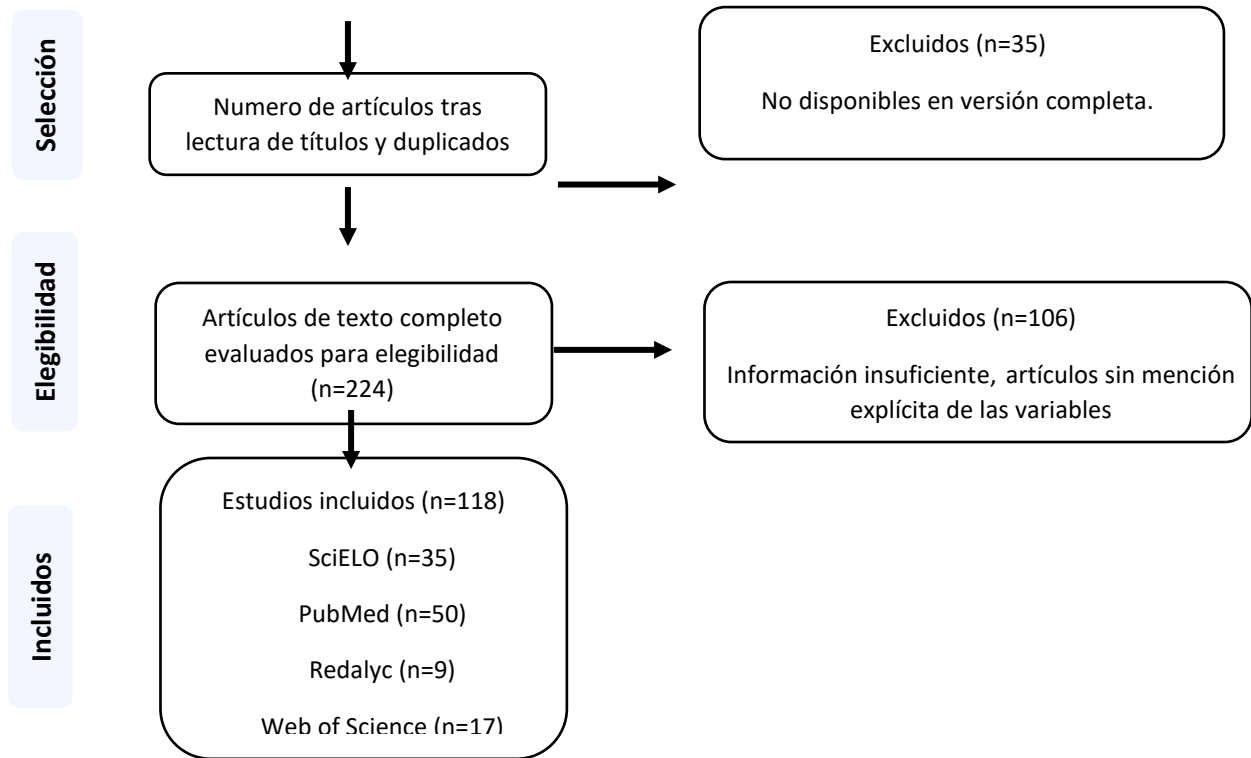
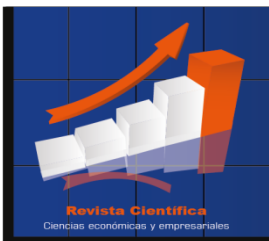


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA utilizado para la selección de artículos. Estrategia de búsqueda y selección del material científico para el desarrollo de la revisión (68)

Resultados y discusión

Figura 1: Prevalencia de proteinuria asociada a preeclampsia en gestantes.

Autor	País	Año	n	Proteinuria
				Definida en: >300 mg/24h, cociente albúmina: creatinina en orina ≥ 3 mg/mmol, cociente proteína: creatinina en orina (UPCR) ≥ 5 mg/mmol o Albúmina/creatinina en orina <30 mg/g, proteinuria con tira reactiva en orina ≥ 1



Salmon y col. (69)	y Israel	2018	81	49 (60,5%) pacientes con PE, 23 (46,9%) con PE severa y UPCR de 325 mg/mmol
Kreepala y col. (70)	y Tailandia	2019	89	12,4% casos de PE con proteinuria > 491,27 mg/día condujo a un riesgo de TFG < 90 ml/min con un índice de probabilidad de 12,69 (p = 0,02)
Hofmeyr y col. (71)	y África y Argentina	2019	296	78 (26%) con PE; riesgo de 0,83 (IC 95%: 0,64–1,07) con cociente albúmina: creatinina en orina ≥3 mg/mmol
Espinoza y Diaz (72)	Ecuador	2019	400	95% (n=380) presentaron PE, el 5% restante (n=20) presento eclampsia. 80% con proteinuria >300 mg/24 h y 1,2% con insuficiencia renal aguda.
Xu y col. (73)	China	2020	402	PE con proteinuria 364 (90,5%)>300 mg/día; 38 PE sin proteinuria (9,5%)
Stefańska y col. (74)	Polonia	2020	44	En el 9% (4/44) de los pacientes del grupo PE, la tira reactiva de orina fue falsamente negativa en la primera prueba, mientras que la segunda prueba reveló un resultado positivo. Presentaron proteínas de 10.683 mg/24 h, y UPCR 16,41 mg/mmol.
Akbari y col. (75)	Canadá	2021	306. 244	593 casos (0,20%) de PE; 1,79 (IC 95%: 1,25-2,57) con proteinuria >300 mg/24h.
Genest y col. (19)	Canadá	2021	150	Proteinuria/creatinina (g/mmol) PE con proteinuria leve: 0,04. IC95%: 0,03–0,042; PE con proteinuria moderada: 0,09. IC95%: 0,07–0,103y PE con proteinuria severa: 0,96. IC95%: 0,66–1,44)
Mohamed y col. (76)	y Sri Lanka	2021	Reporte de caso	Albúmina/creatinina en orina: 133,62 mg/g asociado además a paraganglioma
Pasternak y col. (77)	y Israel	2021	463	316 (68,3%) con proteínas en orina de 24 h ≥ 300 mg/día. La sensibilidad y la especificidad de UPCR de 0,3 para predecir proteinuria ≥ 300 mg/día fueron del 90,1% y 63,3%, respectivamente.

Arriaga y Montes (78)	México	2021	44	23 casos con PE con criterios de severidad (52,27%), 8 PE sin criterios de severidad (18,18%), >300 mg de proteínas en una recolección de orina de 24h	
Aynaoglu col. (79)	Turquía	2022	1.379	315 (23%) con PE pacientes con <300 mg/24 h, 704 (51%) 300-2000 mg/24 h, 234 (17%) con 2000-5000 mg/24 h y 126 (9%) con > 5000 mg/24 h	
Golovchenko y col. (80)	Rusia	2022	219	Preeclampsia versus grupo control: ≤300 (83,56% vs. 0%); de 300–1000 (4,57% vs.0%); 1001-3000 (6,85% vs. 0%); >3000 (0,91% vs.0%)	
Chadha y Tayadé (30)	India	2022	141	126 embarazadas con UPCR ≥0.3; 66 (52,4%) con PE (promedio ± DE: 0,78 ± 0,38)	
			Total	308.170	0,2%-95%

Interpretación

Para establecer la prevalencia de proteinuria asociada a preeclampsia en gestantes, se seleccionaron 14 estudios procedentes de diferentes países que permitieron evidenciar en 308.170 mujeres embarazadas que la proteinuria estuvo presente en un rango muy variable de frecuencia desde 0,2% hasta 95% de los casos de preeclampsia, inversamente proporcional al tamaño de la muestra. En los países donde se observaron los mayores porcentajes de proteinuria asociados a preeclampsia en las gestantes se registraron en 95% en gestantes de Ecuador, 90,5% de China, 68,3% en Israel, 52,4% en India (Tabla 1).

Figura 2: Factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia en embarazadas.

Autor	País	Año	n	Hallazgos
Mrema y col. (81)	Tanzania	2018	582	Sobrepeso (1,4. IC 95%: 1,2-1,8), obesidad (1,8. IC 95% (1,3-2,4), edad materna (35–50 años) (2,6. IC 95%: 1,8-3,7) y tribu materna (1,9. IC 95%: 1,4-2,4)

Chimbo Oyaque y col. (26)	Global	2018	-	Antecedentes familiares de PE poseen un mayor riesgo para esta enfermedad (2,90. IC95%: 1,70-4,93), edad materna >40 años (1,49. IC95%: 1,22-1,82), mujeres con abortos involuntarios recurrentes (1,51. IC95%: 0,80-2,83) antecedente de PE en un embarazo anterior (21,5. IC95%: 9,8-47,2).
Nguefack col. (82)	y Camerún	2018	170	Mujeres primíparas (4,18. IC 95%: 1,82-9,61), paridad >4 (2,99. IC95%: 0,94-9,55), antecedentes de hipertensión crónica (6,35. IC 95%: 1,24-32,52) antecedente de preeclampsia (3,99. IC 95%: 1,62- 9,82), antecedente de hipertensión (1,37. IC 95%: 0,72-2,59).
Grum y col. (83)	Etiopía	2018	243	Ser nulípara (2,02. IC95%: 1,15-3,55) e intervalo entre embarazos <1 año (4,43. IC 95%: 1,78-11,04), preeclampsia previa (2,64. IC 95%: 0,77-9,0).
Musa y col. (84)	Nigeria	2018	307	Antecedente de preeclampsia (5,1. IC 95%: 2,2-12,1) e IMC en la reserva ≥ 25 kg/m ² (3,9. IC95%: 1,5-10,0) en comparación a mujeres embarazadas sanas.
Olalere y col. (85)	Nigeria	2018	240	Niveles de triglicéridos; lipoproteínas de baja, muy baja y alta densidad fueron más altas de lo normal con y sin preeclampsia. El colesterol total en suero materno, TG y LDL fue significativamente mayor en la preeclampsia grave, en comparación con la preeclampsia leve ($p < 0,001$).
Ahmed y col. (86)	Sudán	2019	360	La variación del factor V Leiden reportada como positiva asociada con preeclampsia en comparación con mujeres normotensas (18,60. IC 95%: 2,38-136,1).
Ahmed y col. (87)	Sudán	2019	186	La seropositividad para <i>Helicobacter pylori</i> y la ausencia de visitas de atención prenatal fueron factores de riesgo para la preeclampsia (4,93. IC 95%: 2,08-11,69), (14,17. IC 95%: 5,28-38,0), respectivamente.

Alese y col. Sudáfrica 2019 (88)	Independientemente del estado del VIH, hubo una concentración de proteína de los analitos significativamente más baja en mujeres con PE en comparación con mujeres normotensas. Además, según el estado serológico respecto al VIH, no hubo diferencias significativas en la expresión de los marcadores pro-supervivencia ERK1/2, p38MAPK y p90 RSK entre mujeres con preeclampsia y sin preeclampsia.
Belay y Wudad Etiopía 2019 129 (89)	Zona rural 5,04 IC 95%: 0,670-37,9), más de una pareja (1,57. IC95%: 0,15-16,51), antecedentes de DM (1,63. IC 95%: 0,09-29,35), antecedentes de enfermedad renal (1,34. IC 95%: 0,18-9,89), paridad < 2 (2,55. IC 95%: 0,24-26,6).
Elzein y col. Sudán 2019 100 (90)	Mujeres con PE grave tenían una diferencia significativa en el gen mutado del Factor V Leiden (20,20. IC 95%: 1,132–360,5) y la mutación FII G20210A (17,41. IC 95%: 0,96-314,0) en comparación con mujeres normotensas.
Mahmoud y Sudán 2019 90 col. (91)	Nivel significativamente más alto del factor inhibidor de la migración (MIF) y un nivel más bajo de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1) en mujeres con preeclampsia en comparación con las mujeres normotensas.
Motedayen y Irán 2019 5.946 col. (92)	Edad media de las madres embarazadas (28,20. IC95%: 26,61-29,80), presión arterial sistólica media (142,75. IC95%: 132,12-153,38), presión arterial diastólica media (99,26. IC95%: 91,74-106,79), semana media de embarazo (33,82. IC95%: 30,67-36,96), peso medio materno (gr) (2508. IC95%: 1903.35-3113.83).
Ahmed y col. Sudán 2020 320 (93)	La proporción del alelo T fue significativamente mayor en mujeres con preeclampsia que en mujeres embarazadas sanas (9,3. IC95%: 2,7-31,2). El polimorfismo del gen MTHFR C677T se encontró asociado con el aumento del riesgo de preeclampsia (10,1. IC 95%: 3,0-34,2).

Hamid y col. (94)	Sudán	2020	120	Para rs3025039, CT, CT+TT y el alelo T fueron factores de riesgo de preeclampsia. Con respecto a rs16944, solo el genotipo heterocigoto CT se asoció con preeclampsia. Con respecto a rs1143634, CT, CT+TT y el alelo T fueron factores de riesgo para preeclampsia
Okoror y col. (95)	Nigeria	2020	81	Las mujeres con hipocalcemia tienen más probabilidades de desarrollar preeclampsia (7,63. IC 95%: 1,64-35,37) en comparación con aquellas con calcio sérico normal. Embarazadas de las clases sociales 2 y 3 en comparación con la clase social 5 tenían menos probabilidades de desarrollar preeclampsia (0,01. IC95%: 0,001-0,46 y 0,01. IC 95%: 0,001- 0,24).
Wu y col. (96)	China	2021	40.474	Proteína de PP13 se redujeron significativamente en caso de preeclampsia sensibilidad (0,16. IC 95%: 0,04-0,35) y especificidad (0,93. IC 95%:0,76-0,99).
Al Khalaf y col. (97)	Global	2021	-	Hipertensión crónica (5,43. IC 95%: 3,85-7,65), cesárea (1,87. IC 95%, 1,6-2,16), mortalidad materna (4,80. IC 95%: 3,04-7,58), parto prematuro 2,23. IC 95%: 1,96-2,53), muerte fetal (2,32. IC 95% 2,22-2,42), pequeño para la edad gestacional (SGA) (1,96. IC 95%: 1,6-2,40).
Spadarella y col. (98)	Global	2021	-	Riesgo significativamente mayor de EP en mujeres que trabajan versus mujeres que no trabajan (2,3. IC95%: 1,2-4,6).
Huang y col. (99)	Canadá	2022	147	Marcadores bioquímicos del primer trimestre: proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), factor de crecimiento placentario (PIGF), gonadotropina coriónica humana (hCG), alfafetoproteína (AFP), estriol no conjugado (uE3) e inhibina A (4.53. IC95%:3.14-6.53) en casos de preeclampsia.

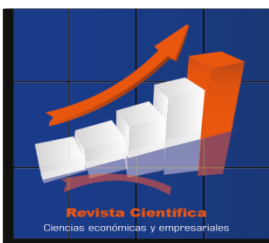
Marchand y Global col. (100) 2022 42.754 COVID-19 aumentó significativamente el riesgo de parto prematuro (1,48. IC 95%: 1,22–1,8), preeclampsia (1,6. IC 95%: 1,2–2,1), muerte fetal (2,36. IC 95%: 1,24–4,462), mortalidad neonatal (3,35. IC 95%: 1,07–10,5) y mortalidad materna (3,08. IC 95%: 1,07–10,5).

Interpretación

La identificación de factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia en embarazadas, documentada mediante la selección y análisis de 21 estudios a nivel mundial, evidenció inconsistencia en la notificación de los factores de riesgo dadas las diferencias entre países desarrollados y en vías de desarrollo. Antecedentes de preeclampsia y familiares de preeclampsia/eclampsia, ser primípara, índice de masa muscular (IMC) alto, hipertensión crónica y falta de visitas de atención prenatal fueron los factores predisponentes que se asociaron con preeclampsia, y en menor proporción riesgos etno-geográficos, genéticos y metabólicos asociados (Tabla 2).

Figura 3: Consecuencias neonatales por la preeclampsia en embarazadas.

Referencia	Año	País	Hallazgos
McKenzie y col. (101)	2018	India Occidental	Muerte neonatal, pretérmino, BPN/PEG, ingreso en la UCIN, puntuación APGAR baja
Dravet-Gounot y col. (102)	2018	Francia	Recién nacidos prematuros, PEG, displasia broncopulmonar pequeña en recién nacidos muy prematuros
Kanonge y col. (103)	2018	Zimbabue	Recién nacido muerto macerado
Melese y col. (104)	2019	Etiopía	Muerte fetal, aborto, prematuro, bajo peso al nacer, RCIU, puntuación APGAR baja, asfixia al nacer
Bridwell y col. (105)	2019	Haití	Mortinatos, prematuros, SGA (Pequeño para la edad gestacional)



Referencia	Año	País	Hallazgos
Coviello y col. (106)	2019	EE. UU.	Muerte neonatal, ingreso en la UCIN, puntuación APGAR baja, RDS, asfixia, hemorragia intraventricular (HIV) grado III/IV; taquipnea transitoria del recién nacido, neumonía, lesión en el parto, enterocolitis necrosante (NEC), uso de ventilador, sepsis neonatal
Venkatesh y col. (107)	2020	EE. UU.	restricción del crecimiento fetal (RCF), hemorragia intracraneal o periventricular
Ndwiga y col. (108)	2020	Kenia	Mortalidad, prematuridad, bajo peso al nacer (BPN), ingreso en la UCIN, síndrome de dificultad respiratoria (SDR), ictericia
Mengistu y Kuma (109)	2020	Etiopía	Puntaje de APGAR bajo, muerte fetal, bajo peso al nacer (BPN), FGR, ingreso en la UCIN, puntaje de APGAR bajo, necesidad de reanimación
Belay Tolu y col. (110)	2020	Etiopía	Muerte fetal, muerte neonatal temprana, pretérmino, bajo peso al nacer, RCIU, ingreso en la UCIN, RDS
Dassah y col. (111)	2020	Ghana	Muerte fetal, aborto/mortalidad perinatal, pretérmino, bajo peso al nacer, ingreso en la UCIN, puntuación APGAR baja
Panda y col. (112)	2021	India	Muerte neonatal, IUFD, pretérmino, FGR, RDS
Molina y col. (113)	2022	EE.UU.	Hubo una disminución del 5,2% en los nacidos vivos durante la pandemia. La muerte materna durante la hospitalización del parto aumentó de 5,17 a 8,69 muertes por cada 100.000 pacientes embarazadas (1,75; IC 95%: 1,19-2,58).
Gurol-Urganci y col. (114)	2022	Inglaterra	Las tasas de mortinatalidad se mantuvieron (0,36% pre-pandémico vs 0,3% en la pandemia). Las tasas de

Referencia	Año	País	Hallazgos
			nacimientos prematuros y SGA fueron ligeramente inferiores durante la pandemia (6,0% frente a 6,1% para nacimientos prematuros).

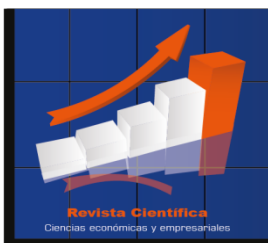
Interpretación

Al documentar las consecuencias neonatales en embarazadas con preeclampsia mediante 14 estudios seleccionados, fue evidente que las complicaciones perinatales más relevantes fueron la muerte neonatal o mortinatos, recién nacidos prematuros, abortos, bajo peso y talla al nacer, hemorragia intracraneal o periventricular, necesidad de unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), mientras que algunos estudios resultaron controversiales dado que reportan disminución en los nacidos vivos y otros no encontraron diferencias en la mortinatalidad antes y durante la pandemia de COVID-19 (Tabla 3).

Discusión

El presente trabajo de investigación se realizó con el objetivo de analizar sistemáticamente evidencias bibliográficas sobre proteinuria y factores de riesgo preexistentes para el desarrollo de preeclampsia en gestantes, donde a través de la selección bajo criterio, de investigaciones de los últimos cinco años, fue evidente que la proteinuria se presenta en un rango muy variable (19, 30, 69-80) de hasta en el 95% de los casos de preeclampsia (72); sin embargo, en estudios con muestras grandes, esta frecuencia baja considerablemente hasta 0,2% (75). En cuanto a los factores de riesgo identificados como predisponentes al desarrollo de preeclampsia, los antecedentes de la enfermedad y familiares de preeclampsia/eclampsia, ser primípara, IMC alto, hipertensión crónica y falta de visitas de atención prenatal fueron las condiciones asociadas (26, 81-84, 89, 90, 92-98, 100) y en menor proporción riesgos etno-geográficos, genéticos y bioquímicos (85-88, 91, 93-96, 99), esto trae como consecuencia que al indagar las consecuencias neonatales por la preeclampsia la muerte neonatal o mortinatos, recién nacidos prematuros, abortos, bajo peso y talla al nacer, hemorragia intracraneal o periventricular y, necesidad de la UCIN se incrementen (101-114).

La PE es el tipo más representativo de hipertensión gestacional, su incidencia representa del 3 al



8% de todos los embarazos, lo que afecta gravemente la salud de las madres y los bebés. Sin embargo, la proteinuria ya no es necesaria para el diagnóstico según las pautas emitidas por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) en 2013 y 2019 (115). Además, muchos estudios han sugerido que el grado de proteinuria no tiene relación con la gravedad de la PE ni con el resultado del embarazo. Se puede observar que el papel de la proteinuria en el diagnóstico y evaluación de la PE aún es controvertido, al igual que la frecuencia de la proteinuria en la PE, como quedó en evidencia en este estudio donde la proteinuria estuvo presente en un rango muy variable de frecuencia desde 0,2% hasta 95% de los casos de PE, inversamente proporcional al número de la muestra de los estudios y a la severidad de la infección tal como lo demuestra los estudios de Akbari y col. (75) y Aynaoglu y col. (79).

Las mujeres embarazadas con PE son propensas a la disfunción del sistema de órganos, lo que lleva a varios resultados adversos del embarazo. En el pasado, la prueba de proteinuria de 24 horas se consideraba el estándar de oro para el diagnóstico de PE. Varios estudios han demostrado que las pacientes con PE deben tener cuidado con la aparición de resultados adversos en el embarazo cuando se presenta proteinuria masiva (32, 116). Los resultados en esta investigación documental permitieron conocer varias formas aceptadas en la actualidad de determinar proteinuria definida por proteínas en orina >300 mg/24h, cociente albúmina: creatinina en orina ≥ 3 mg/mmol, cociente proteína: creatinina en orina (UPCR) ≥ 5 mg/mmol o Albúmina/creatinina en orina <30 mg/g, proteinuria con tira reactiva en orina ≥ 1 (69-77).

Entre las muchas variables que indican la gravedad de los resultados en los trastornos hipertensivos del embarazo, la proporción de proteína urinaria a creatinina (UPCR) es un índice importante. El estudio documentado en esta investigación de Chadha y Tayadé (30) evidenció la asociación entre UPCR y los resultados fetomaternos en la preeclampsia. encontrando que la UPCR es una herramienta de laboratorio simple que puede ayudar a predecir resultados fetomaternos anormales en la PE con buena sensibilidad y valor predictivo positivo y puede usarse como complemento para ayudar en las decisiones clínicas.

La prevalencia de proteinuria asociada a PE en 308.170 gestantes procedentes de diferentes países según la presente investigación documental se evidenció que la proteinuria no fue un factor decisivo en la severidad de la EP, pero desempeñó un papel importante en la evaluación del

pronóstico de la EP. En 2018, la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) definió que la presencia de proteinuria no es necesaria para diagnosticar la preeclampsia (51). Al mismo tiempo, algunas investigaciones aún mantienen la opinión de que la proteinuria está estrechamente relacionada con el resultado adverso del embarazo en pacientes con PE, pero pocos estudios demostraron la relación entre el grado de proteinuria y un resultado perinatal/neonatal específico en mujeres con PE. En este estudio documental todas las investigaciones seleccionadas evidenciaron la muerte neonatal o mortinatos, recién nacidos prematuros, abortos, bajo peso y talla al nacer, hemorragia intracraneal o periventricular, necesidad de unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), como las principales complicaciones perinatales, además, algunos refirieron que, con el aumento del grado de proteinuria, aumentó la incidencia de parto inducido y muerte fetal (101-111).

La pandemia de COVID-19 ha provocado interrupciones en el sistema de atención médica de EE. UU., en particular en los servicios hospitalarios. Durante la pandemia, ha disminuido el acceso a los servicios de salud reproductiva y atención prenatal ambulatoria de rutina en persona, menos control de posibles complicaciones y una mayor evitación de la atención por temor a contraer COVID-19 (117). Al documentar las consecuencias neonatales en embarazadas con PE algunos estudios resultaron controversiales dado que reportan disminución en los nacidos vivos y otros no encontraron diferencias en la mortinatalidad antes y durante la pandemia de COVID-19 (113, 114). Otras evidencias sugieren que la prematuridad determina que la presión arterial sistólica sea significativamente más alta en niños prematuros en comparación con los niños nacidos a término; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en las niñas prematuras y de término. También notaron que el bajo peso al nacer se asoció con una presión arterial más alta en los niños. Crump y col. (118) encontraron que la prematuridad se asoció con un mayor riesgo de hipertensión en la edad adulta temprana.

El estudio realizado por Chimbo Oyaque y col. (26), señala que la búsqueda de factores relacionados con los mecanismos angiogénicos, antiangiogénicos y fisiopatológicos puede proveer métodos para determinar qué paciente desarrollará PE al investigar las características de la paciente, su historia clínica, la bioquímica del suero materno y la ecografía Doppler de la arteria uterina antes de las 14 semanas, serían predictores relevantes en las últimas investigaciones. Los antecedentes de PE y familiares de PE/eclampsia, ser primípara, índice de masa muscular (IMC)

alto, hipertensión crónica y falta de visitas de atención prenatal fueron los factores predisponentes que se asociaron con PE, y en menor proporción riesgos etno-geográficos, genéticos y metabólicos asociados (81-100).

A pesar de los logros de la medicina moderna, la etiología de la PE aún se desconoce. Recientemente, los estudios se han centrado especialmente en los factores genéticos que subyacen a la etiopatogenia de la EP, es decir, la contribución de los loci polimórficos individuales de varios genes candidatos (86, 88). Así mismo, los resultados de Fernández y col. (27) evidenciaron otros factores como el sobrepeso y/o la obesidad materna al inicio de la gestación se asocian a un incremento del riesgo de padecer algún estado hipertensivo del embarazo.

Algunos factores han sido catalogados como protectores para la PE. Grum y col. (83) en su estudio refieren la ingesta de frutas y verduras durante el embarazo y recibir asesoramiento nutricional durante la atención prenatal. Asimismo, Belay y Wudad (89) reportan además de los factores de riesgo de vivir en zona rural, tener más de una pareja, antecedentes de diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad renal y paridad; la ingesta de café durante el embarazo diariamente o al menos una vez por semana como riesgo, pero, estadísticamente no significativo. La edad ≤ 24 años, embarazo de parto único, y no tener antecedentes de diabetes resultaron factores protectores para la PE.

Los resultados en cuanto a las consecuencias perinatales y los factores de riesgo para el desarrollo de la PE de esta investigación confirman lo reportado por Múnera, Muñoz e Ibarra (43), quienes destacan que los trastornos hipertensivos asociados al embarazo son una complicación frecuente y causan importante morbimortalidad materno-fetal. A este respecto se propone la realización de una investigación a futuro que involucre un estudio multicéntrico completo de diagnóstico, seguimiento y tratamiento durante el embarazo, el parto y el posparto de los trastornos hipertensivos asociados al embarazo, como las consecuencias futuras en el riesgo cardiovascular de la mujer con este tipo de enfermedades y del niño en la adolescencia temprana, tal como fue documentado en el presente estudio (118). Es primordial el estricto seguimiento de los síntomas y pruebas de laboratorio para detectar en forma temprana pacientes con riesgo alto.

En países en vías de desarrollo como Ecuador la proporción de pacientes afectadas con este trastorno hipertensivo fue superior a la mostrada en el resto de los países estudiados. La edad

extrema, está asociada a un desarrollo placentario anómalo, siendo la base etiopatogénica de la teoría de la placentación inadecuada. Aunado a esto, la mayor prevalencia de PE y eclampsia en pacientes primíparas también ha sido descrita en numerosos estudios asociado a factores inmunológicos que involucran la exposición materna a antígenos externos; mientras que el antecedente de PE y la falta de control prenatal fueron factores menos frecuentes (72). Esto demuestra la necesidad de un seguimiento estrecho a las pacientes con potenciales factores de riesgo durante las visitas prenatales dadas las diferentes características que se exhiben a nivel poblacional. Asimismo, el importante número de pacientes solteras hace necesario el establecimiento de redes de apoyo con equipos multidisciplinarios en aquellas con alto riesgo de trastornos hipertensivos.

La PE es un importante contribuyente a la morbilidad y mortalidad entre las mujeres embarazadas y conduce a resultados fetomaternos adversos. La predicción de los resultados de salud fetal y materna permitirá intervenciones tempranas para reducir más daños. Se han estudiado varias pruebas bioquímicas, como la gonadotropina coriónica humana beta (β -HCG), la inhibina A, la activina A, la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), el ADN fetal y el Doppler por su capacidad para predecir resultados de salud materna; sin embargo, la mayoría de estas pruebas son complejas y costosas (99).

La hipertensión crónica se asocia con resultados adversos del embarazo y estas asociaciones parecen ser independientes de la raza o el origen étnico de la madre. En mujeres con hipertensión crónica, aquellas en tratamiento tenían un mayor riesgo de SGA, aunque el número de estudios fue limitado (97). Esto podría deberse a un efecto directo del tratamiento o porque la hipertensión grave durante el embarazo es un factor de riesgo de SGA y es más probable que las mujeres con hipertensión grave reciban tratamiento. El efecto del tratamiento antihipertensivo debe probarse profundizando con ensayos controlados aleatorios y tomando en cuenta las particularidades de cada población, especialmente dado que algunas investigaciones han demostrado desde la implicación de factores genéticos (90,91,93) y metabólicos (81,84,85,94) hasta la presencia de infecciones con *Helicobacter pilory* (87), VIH (88) y COVID-19 (100). Es importante considerar la falta de evaluación de otros factores implicados en la preeclampsia/eclampsia como la nutrición, trastornos metabólicos, condiciones socioeconómicas, alcoholismo, estrés, obesidad y otros antecedentes

personales; así como edad gestacional. Aspectos que deben ser tomados en cuenta en próximas investigaciones para su análisis detallado.

Conclusiones

Según los estudios bibliográficos compilados y analizados se concluye:

La prevalencia de proteinuria asociada a preeclampsia en gestantes es muy variable e inversamente proporcional a la severidad de la preeclampsia, sin embargo, la mayoría de los estudios coinciden en que es de utilidad para el pronóstico de resultados adversos en gestantes. Se sugiere que la proteinuria se mantenga como uno de los índices de seguimiento en estas pacientes.

La identificación de factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia en embarazadas, documentada evidenció inconsistencia en la notificación de los factores de riesgo dadas las diferencias entre países. Antecedentes de preeclampsia y familiares de preeclampsia/eclampsia, ser primípara, índice de masa muscular alto, hipertensión crónica y falta de visitas de atención prenatal fueron los factores predisponentes que se asociaron con preeclampsia, y en menor proporción riesgos etno-geográficos, genéticos y metabólicos.

Al documentar las consecuencias neonatales en embarazadas con preeclampsia fue evidente que las complicaciones perinatales más relevantes fueron la muerte neonatal o mortinatos, recién nacidos prematuros, abortos, bajo peso y talla al nacer, hemorragia intracraneal o periventricular, necesidad de unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), mientras que algunos estudios resultaron controversiales dado que reportan disminución en los nacidos vivos y otros no encontraron diferencias en la mortinatalidad antes y durante la pandemia de COVID-19.

Referencias

1. Filipek A, Jurewicz E. Preeklampsja – choroba kobiet w ciąży [Preeclampsia - a disease of pregnant women]. *Postepy Biochem.* 2018; 64(4):232-229. Polish. doi: 10.18388/pb.2018_146. PMID: 30656917.
2. World Health Organization. WHO recommendations on antiplatelet agents for the prevention of pre-eclampsia. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037540>

3. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276. Erratum in: *Circ Res.* 2020 Jan 3;126(1):e8. PMID: 30920918.
4. Peraçoli JC, Borges VTM, Ramos JGL, Cavalli RC, Costa SHAM, Oliveira LG, Et al. Preeclampsia/Eclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019; 41(5):318-332. English. doi: 10.1055/s-0039-1687859. Erratum in: *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019;41(5):e1-e2. PMID: 31181585.
5. Mou AD, Barman Z, Hasan M, Miah R, Hafsa JM, Das Trisha A, Ali N. Prevalence of preeclampsia and the associated risk factors among pregnant women in Bangladesh. *Sci Rep.* 2021;11(1):21339. doi: 10.1038/s41598-021-00839-w. PMID: 34716385; PMCID: PMC8556297.
6. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(5): e218401. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8401. PMID: 33970258; PMCID: PMC8111481.
7. Melchiorre K, Giorgione V, Thilaganathan B. The placenta and preeclampsia: villain or victim? *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226(2S): S954-S962. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.024. PMID: 33771361.
8. Jirón MGL, Meza ISL, Flores JXD, Vega JXD. La Preclampsia, causa de muerte materna y su evolución en Ecuador durante el periodo 2017 – 2018. *RECIAMUC.* 2018; 2(2):149-67. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/84>
9. Ministerio Salud Pública del Ecuador. Gaceta de Muerte Materna. 2020. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/04/MUERTE-MATERNA-SE_15_2020.pdf
10. Camacho-Méndez K, Ventura-Arizmendi E, Zárata A, Hernández-Valencia M. Utilidad de los biomarcadores séricos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia como predictores tempranos de diagnóstico. *Perinatología y Reproducción Humana.* 2018; 32(1): 39-42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533718300384>.

11. Hoyert DL, Miniño AM. Maternal Mortality in the United States: Changes in Coding, Publication, and Data Release, 2018. *Natl Vital Stat Rep.* 2020; 69(2):1-18. PMID: 32510319.
12. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019; 366: 2381. doi: 10.1136/bmj.l2381. PMID: 31307997.
13. Wadhvani P, Saha PK, Kalra JK, Gainer S, Sundaram V. A study to compare maternal and perinatal outcome in early vs. late onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Sci.* 2020; 63(3):270-277. doi: 10.5468/ogs.2020.63.3.270. PMID: 32489971; PMCID: PMC7231936.
14. Casagrande L, Rezende GP, Guida JP, Costa RS, Parpinelli MA, Surita FG, Costa ML. Maternal and perinatal outcomes related to superimposed pre-eclampsia in a Brazilian cohort of women with chronic hypertension. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020; 149(2):148-153. doi: 10.1002/ijgo.13114. PMID: 32037536.
15. Gomez-Lopez N, Motomura K, Miller D, Garcia-Flores V, Galaz J, Romero R. Inflammasomes: Their Role in Normal and Complicated Pregnancies. *J Immunol.* 2019; 203(11):2757-2769. doi: 10.4049/jimmunol.1900901. PMID: 31740550; PMCID: PMC6871659.
16. Sultana Z, Maiti K, Dedman L, Smith R. ¿Is there a role for placental senescence in the genesis of obstetric complications and fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(2S): S762-S773. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.567. PMID: 29275823.
17. Garrido-Gomez T, Quiñonero A, Dominguez F, Rubert L, Perales A, Hajjar KA, Simon C. Preeclampsia: a defect in decidualization is associated with deficiency of Annexin A2. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222(4): 376.e1-376.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1250. PMID: 31738896.
18. Lip SV, Boekschoten MV, Hooiveld GJ, van Pampus MG, Scherjon SA, Plösch T, Faas MM. Early-onset preeclampsia, plasma microRNAs, and endothelial cell function. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222(5): 497.e1-497.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1286. PMID: 31836544.

19. Genest DS, Dal Soglio D, Girard S, Rey E. Association between proteinuria and placental pathology in preeclampsia: A retrospective study. *SAGE Open Med.* 2021; 9:20503121211058053. doi: 10.1177/20503121211058053. PMID: 34925835; PMCID: PMC8673865.
20. Tzur Y, Rimon E, Geva G, Herzlich J, Kupferminc MJ. Progression from isolated gestational proteinuria to preeclampsia with severe features. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(9):1620-1626. doi: 10.1111/aogs.14198. PMID: 34043807.
21. Rojas Pérez L, Rojas Cruz LA, Villagómez Vega M, Rojas Cruz A, Rojas Cruz AE. Preeclampsia - eclampsia diagnóstico y tratamiento. *Revista Eugenio Espejo.* 2019; 13(2): 79-91. <https://doi.org/10.37135/ee.004.07.09>
22. Ciapponi A, Bardach A, Comandé D, Berrueta M, Argento FJ, Rodriguez Cairoli F, Zamora N, Santa María V, Xiong X, Zaraa S, Mazzoni A, Buekens P. COVID-19 and pregnancy: An umbrella review of clinical presentation, vertical transmission, and maternal and perinatal outcomes. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253974. doi: 10.1371/journal.pone.0253974. PMID: 34185807; PMCID: PMC8241118.
23. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium Etal. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320. Update in: *BMJ.* 2022; 377: o1205. PMID: 32873575; PMCID: PMC7459193.
24. Organización Panamericana de la Salud. Estrategias para poner fin a la mortalidad materna prevenible (EPMM) 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51963/9789275322106-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
25. Özkara A, Kaya AE, Başbuğ A, Ökten SB, Doğan O, Çağlar M, Kumru S. Proteinuria in preeclampsia: ¿is it important? *Ginekol Pol.* 2018; 89(5):256-261. doi: 10.5603/GP.a2018.0044. PMID: 30084477.
26. Chimbo Oyaque CE, Mariño Tapia ME, Chimbo Oyaque TA, Caicedo Torres CE. Factores de riesgo y predictores de preeclampsia. *Revista Latinoamericana de Hipertensión.* 2018;

13(1): 11-18. Disponible en:
https://www.revhipertension.com/rlh_1_2018/factores_riesgo_predictores.pdf

27. Fernández Alba JJ, Mesa Páez C, Vilar Sánchez A, Soto Pazos E, González Macías M, Serrano Negro E, Et al. Sobrepeso y obesidad como factores de riesgo de los estados hipertensivos del embarazo: estudio de cohortes retrospectivo. *Nutr Hosp.* 2018; 35(4): 874-880. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.1702>.
28. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020; 318(6): F1315-F1326. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020. PMID: 32249616; PMCID: PMC7311709.
29. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226(1):68-89.e3. doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.009. PMID: 34302772; PMCID: PMC8294655.
30. Chadha A, Tayade S. Urinary Protein-to-Creatinine Ratio: An Indicator of Adverse Clinical Outcomes in Preeclampsia With Proteinuria. *Cureus.* 2022; 14(3):e23341. doi: 10.7759/cureus.23341. PMID: 35464597; PMCID: PMC9017718.
31. Xiao J, Fan W, Zhu Q, Shi Z. Diagnosis of proteinuria using a random urine protein-creatinine ratio and its correlation with adverse outcomes in pregnancy with preeclampsia characterized by renal damage. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022; 24(5):652-659. doi: 10.1111/jch.14467. PMID: 35333432; PMCID: PMC9106075.
32. Fishel Bartal M, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226(2S): S819-S834. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.108. PMID: 32882208.
33. Gerth-Guyette E, Adu-Gyasi D, Tawiah Agyemang C, Bansil P, Barney R, Knudson S, Et al. Evaluation of a protein-to-creatinine dipstick diagnostic test for proteinuria screening in selected antenatal care clinics in three Districts in the Bono-East Region of Ghana. *Pregnancy Hypertens.* 2022; 30:21-30. doi: 10.1016/j.preghy.2022.07.004. PMID: 35944384.

34. Palacios De Franco Y, Segovia N, Marx Ylbe F, Rudiona H, Franco Palacios C. A Pilot Study of Changes in Urinary Podocalyxin Levels during Normal Pregnancy and Labor. *Rom J Intern Med.* 2022. doi: 10.2478/rjim-2022-0007. PMID: 35522589.
35. Herlambang H, Puspasari A, Maharani C, Enis RN, Tarawifa S, Fitri AD, Et al. Comprehensive fatty acid fractionation profiling in preeclampsia: a case control study with multivariable analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022; 22(1):8. doi: 10.1186/s12884-021-04313-3. PMID: 34980007; PMCID: PMC8722156.
36. Pereira Calvo J, Pereira Rodríguez Y, Quirós Figueroa L. Actualización en preeclampsia. *Rev Med Sinerg.* 2020; 5(1): e340. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/340>.
37. Bökenkamp A. Proteinuria-take a closer look! *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(4):533-541. doi: 10.1007/s00467-019-04454-w. PMID: 31925536; PMCID: PMC7056687.
38. Ban H, Miura K, Kaneko N, Shirai Y, Yabuuchi T, Ishizuka K, Et al. Amount and selectivity of proteinuria may predict the treatment response in post-transplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis: a single-center retrospective study. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36(8):2433-2442. doi: 10.1007/s00467-021-04951-x. PMID: 33538912.
39. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(14):1690-1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014. PMID: 33004135.
40. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, Et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Sep;146(3):390-391. PMID: 31111484; PMCID: PMC6944283.
41. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):400-407. doi: 10.1002/uog.22093. PMID: 32441401.
42. Litwinska M, Litwinska E, Astudillo A, Syngelaki A, Wright A, Nicolaides KH. Stratification of pregnancy care based on risk of pre-eclampsia derived from biophysical

- and biochemical markers at 19-24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(3):360-368. doi: 10.1002/uog.23640. PMID: 33794058.
43. Múnera-Echeverri AG., Muñoz-Ortiz E, Ibarra-Burgos JA. Hipertensión arterial y embarazo. *Rev Colomb Cardiol.* 2021; 28(1): 3-13. <https://doi.org/10.24875/rccar.m21000002>.
44. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(5):275-289. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6. Erratum in: *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15(6):386. PMID: 30792480; PMCID: PMC6472952.
45. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4246. doi: 10.3390/ijms20174246. PMID: 31480243; PMCID: PMC6747625.
46. Kongwattanakul K, Saksiriwuttho P, Chaiyarach S, Thepsuthammarat K. Incidence, characteristics, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and HELLP syndrome. *Int J Womens Health.* 2018; 10:371-377. doi: 10.2147/IJWH.S168569. PMID: 30046254; PMCID: PMC6054275.
47. Sufriyana H, Salim HM, Muhammad AR, Wu YW, Su EC. Blood biomarkers representing maternal-fetal interface tissues used to predict early-and late-onset preeclampsia but not COVID-19 infection. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022; 20:4206-4224. doi: 10.1016/j.csbj.2022.08.011. PMID: 35966044; PMCID: PMC9359600.
48. Aminuddin NA, Sutan R, Mahdy ZA, Rahman RA, Nasruddin DN. The feasibility of soluble Fms-Like Tyrosine kinase-1 (sFLT-1) and Placental Growth Factor (PlGF) ratio biomarker in predicting preeclampsia and adverse pregnancy outcomes among medium to high risk mothers in Kuala Lumpur, Malaysia. *PLoS One.* 2022;17(3):e0265080. doi: 10.1371/journal.pone.0265080. PMID: 35275947; PMCID: PMC8916650.
49. Reddy M, Palmer K, Rolnik DL, Wallace EM, Mol BW, Da Silva Costa F. Role of placental, fetal and maternal cardiovascular markers in predicting adverse outcome in

- women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(5):596-605. doi: 10.1002/uog.24851. PMID: 34985800.
50. Yeung KR, Sunderland N, Lind JM, Heffernan S, Pears S, Xu B, Hennessy A, Makris A. Increased salt sensitivity in offspring of pregnancies complicated by experimental preeclampsia. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018 Dec;45(12):1302-1308. doi: 10.1111/1440-1681.13008. PMID: 29992611.
 51. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24-43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803. PMID: 29899139.
 52. Renshall LJ, Cottrell EC, Cowley E, Sibley CP, Baker PN, Thorstensen EB, Greenwood SL, Wareing M, Dilworth MR. Antenatal sildenafil citrate treatment increases offspring blood pressure in the placental-specific Igf2 knockout mouse model of FGR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 318: H252–H263, 2020. doi: 10.1152/ajpheart.00568.2019.
 53. Morton JS, Levasseur J, Ganguly E, Quon A, Kirschenman R, Dyck JRB, Fraser GM, Davidge ST. Characterisation of the selective reduced uteroplacental perfusion (sRUPP) model of preeclampsia. *Sci Rep* 2019; 9: 9565. doi: 10.1038/s41598-019-45959-6.
 54. Gallo LA, Walton SL, Mazzuca MQ, Tare M, Parkington HC, Wlodek ME, Moritz KM. Uteroplacental insufficiency temporally exacerbates salt-induced hypertension associated with a reduced natriuretic response in male rat offspring. *J Physiol.* 2018; 596: 5859–5872. doi: 10.1113/JP275655.
 55. Kim S, Lee KS, Choi S, Kim J, Lee DK, Park M, Park W, Kim TH, Hwang JY, Won MH, Lee H, Ryoo S, Ha KS, Kwon YG, Kim YM. NF- κ B-responsive miRNA-31-5p elicits endothelial dysfunction associated with preeclampsia via down-regulation of endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem.* 2018; 293: 18989–19000. doi: 10.1074/jbc.RA118.005197.
 56. Ditisheim A, Wuerzner G, Ponte B, Vial Y, Irion O, Burnier M, Boulvain M, Pechère-Bertschi A. Prevalence of hypertensive phenotypes after preeclampsia: a prospective cohort study. *Hypertension.* 2018; 71: 103–109. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09799.

57. Groom KM, Ganzevoort W, Alfirevic Z, Lim K, Papageorghiou AT; STRIDER Consortium. Clinicians should stop prescribing sildenafil for fetal growth restriction (FGR): comment from the STRIDER Consortium. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52: 295–296. doi: 10.1002/uog.19186.
58. Hung TH, Hsieh TT, Chen SF. Risk of abnormal fetal growth in women with early- and late-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 12: 201–206. doi: 10.1016/j.preghy.2017.09.003.
59. Hao J, Hassen D, Hao Q, Graham J, Paglia MJ, Brown J, Cooper M, Schlieder V, Snyder SR. Maternal and infant health care costs related to preeclampsia. *Obstet Gynecol* 134: 1227–1233, 2019. doi: 10.1097/AOG.0000000000003581.
60. Leños-Miranda A, Campos-Galicia I, Méndez-Aguilar F, Molina-Pérez CJ, Ramírez-Valenzuela KL, Sillas-Pardo LJ, Et al. Lower circulating angiotensin II levels are related to the severity of preeclampsia and its risk as disclosed by a specific bioassay. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12498. doi: 10.1097/MD.00000000000012498.
61. Cáceres Alvear AS, Garcés García DA, Carpio Cedillo CP. Asociación de riesgo entre periodontitis y preeclampsia. una revisión sistemática retrospectiva. *Research, Society and Development.* 2021; 10(10): e422101019200. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i10.19200>
62. Matsuura T, Shinohara K, Iyonaga T, Hirooka Y, Tsutsui H. Prior exposure to placental ischemia causes increased salt sensitivity of blood pressure via vasopressin production and secretion in postpartum rats. *J Hypertens* 37: 1657–1667, 2019. doi: 10.1097/HJH.0000000000002091.
63. Ruys CA, Rotteveel J, van de Lagemaat M, Lafeber HN, Finken MJJ. Salt sensitivity of blood pressure at age 8 years in children born preterm. *J Hum Hypertens.* 2018; 32: 367–376. doi: 10.1038/s41371-018-0045-2
64. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218: 287–293. Doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.561.

65. Albejante MC, Kunz TCM, Ferreira MFC, Júnior JHZR, de Almeida RJ, Bacigalupo LDS, Matheus LHG, Dalboni MA, Camacho CP, Dellê H. Proteinuria is Associated with Urinary Loss of Cubilin and Vitamin D-Binding Protein in Patients with Preeclampsia. *Sci Rep.* 2020;10(1):3956. doi: 10.1038/s41598-020-60924-4. PMID: 32127613; PMCID: PMC7054416.
66. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Front Physiol.* 2018; 9:973. doi: 10.3389/fphys.2018.00973. PMID: 30090069; PMCID: PMC6068263.
67. Ontano M, Mejía-Velastegui AI, Avilés-Arroyo ME. Principios bioéticos y su aplicación en las investigaciones médico-científicas: Artículo de revisión. *Rev Cien Ec.* 2021; 3(3):9-16. <https://doi.org/10.23936/rce.v3i3.27>
68. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.
69. Salmon L, Mastrolia SA, Hamou B, Wilkof-Segev R, Beer-Weisel R, Klaitman V, Besser L, Erez O. Urine protein-to-creatinine ratio: a point of care for the diagnosis of preeclampsia. *Minerva Ginecol.* 2018;70(3):246-253. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04131-4. PMID: 28994561.
70. Kreepala C, Srila-On A, Kitporntheranunt M, Anakkamatee W, Lawtongkum P, Wattanaevakin K. The Association Between GFR Evaluated by Serum Cystatin C and Proteinuria During Pregnancy. *Kidney Int Rep.* 2019; 4(6):854-863. doi: 10.1016/j.ekir.2019.04.004. PMID: 31194092; PMCID: PMC6551540.
71. Hofmeyr GJ, Betrán AP, Singata-Madliki M, Cormick G, Munjanja SP, Fawcus S, Mose S, Calcium and Pre-eclampsia Study Group, Et al. Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10169):330-339. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31818-X. PMID: 30696573; PMCID: PMC6346082.
72. Espinoza Diaz CI, Neira Borja JE, Morocho Zambrano A, Falconez Cobeña K, Freire Wong E, Córdova Vivas M, Et al. Características clínicas y complicaciones asociadas a preeclampsia y eclampsia en pacientes del Hospital General del Norte de Guayaquil IESS

- Los Ceibos. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2019; 14 (2): 201-204. Disponible en: https://www.revhipertension.com/rlh_2_2019/caracteristicas_clinicas_pacientes.pdf
73. Xu X, Wang Y, Xu H, Kang Y, Zhu Q. Association between proteinuria and maternal and neonatal outcomes in pre-eclampsia pregnancy: a retrospective observational study. *J Int Med Res*. 2020;48(4):300060520908114. doi: 10.1177/0300060520908114. PMID: 32339047; PMCID: PMC7218474.
74. Stefańska K, Zieliński M, Zamkowska D, Adamski P, Jassem-Bobowicz J, Piekarska K, Et al. Comparisons of Dipstick Test, Urine Protein-to-Creatine Ratio, and Total Protein Measurement for the Diagnosis of Preeclampsia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(12):4195. doi: 10.3390/ijerph17124195. PMID: 32545523; PMCID: PMC7344421.
75. Akbari A, Kunkel E, Bota SE, Harel Z, Le Gal G, Cox C, Et al. Proteinuria and venous thromboembolism in pregnancy: a population-based cohort study. *Clin Kidney J*. 2021;14(9):2101-2107. doi: 10.1093/ckj/sfaa278. PMID: 34671466; PMCID: PMC8521786.
76. Mohamed RS, Antonypillai CN, Mahendran H. Paraganglioma presenting as hypertension during pregnancy, proteinuria, thrombocytosis, and diabetes mellitus: a case report. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):352. doi: 10.1186/s13256-021-02923-1. PMID: 34238353; PMCID: PMC8268307.
77. Pasternak Y, Lifshitz D, Shulman Y, Hirsch L, Rimon E, Kuperminc M, Yogev Y, Ashwal E. Diagnostic accuracy of random urinary protein-to-creatinine ratio for proteinuria in patients with suspected pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(1):109-115. doi: 10.1007/s00404-020-05937-0. PMID: 33386413.
78. Arriaga-García P, Montes-Martínez V. Prevalencia de las categorías de hipertensión inducida por el embarazo que preceden a la eclampsia. *Ginecol Obstet Mex*. 2021; 89 (5): 364-372.
79. Aynaoglu Yıldız G, Topdağı Yılmaz EP. The association between protein levels in 24-hour urine samples and maternal and neonatal outcomes of pregnant women with preeclampsia. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2022; 23(3):190-198. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2022.2022-4-3. PMID: 36065980; PMCID: PMC9450919.

80. Golovchenko OV, Abramova MY, Orlova VS, Batlutskaya IV, Sorokina IN. Clinical and Genetic Characteristics of Preeclampsia. Arch Razi Inst. 2022;77(1):293-299. doi: 10.22092/ARI.2021.356481.1852. PMID: 35891763; PMCID: PMC9288621.
81. Mrema D, Lie RT, Østbye T, Mahande MJ, Daltveit AK. The association between pre pregnancy body mass index and risk of preeclampsia: a registry based study from Tanzania. BMC Pregnancy Childbirth. 2018;18(1):56. doi: 10.1186/s12884-018-1687-3. PMID: 29466949; PMCID: PMC5822591.
82. Nguéfack CT, Ako MA, Dzudie AT, Nana TN, Tolefack PN, Mboudou E. Comparison of materno-fetal predictors and short-term outcomes between early and late onset preeclampsia in the low-income setting of Douala, Cameroon. Int J Gynaecol Obstet. 2018; 142(2):228-234. doi: 10.1002/ijgo.12531. PMID: 29761476.
83. Grum T, Hintsä S, Hagos G. Dietary factors associated with preeclampsia or eclampsia among women in delivery care services in Addis Ababa, Ethiopia: a case control study. BMC Res Notes. 2018;11(1):683. doi: 10.1186/s13104-018-3793-8. PMID: 30285827; PMCID: PMC6167851.
84. Musa J, Mohammed C, Ocheke A, Kahansim M, Pam V, Daru P. Incidence and risk factors for pre-eclampsia in Jos Nigeria. Afr Health Sci. 2018;18(3):584-595. doi: 10.4314/ahs.v18i3.16. PMID: 30602991; PMCID: PMC6307024.
85. Olalere FDH, Okusanya BO, Oye-Adeniran BA. Maternal serum lipid in women with preeclampsia in Lagos: a case control study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(5):794-798. doi: 10.1080/14767058.2018.1505851. PMID: 30176753.
86. Ahmed NA, Adam I, Elzaki SEG, Awooda HA, Hamdan HZ. Factor-V Leiden G1691A and prothrombin G20210A polymorphisms in Sudanese women with preeclampsia, a case-control study. BMC Med Genet. 2019; 20(1):2. doi: 10.1186/s12881-018-0737-z. PMID: 30611230; PMCID: PMC6321713.
87. Ahmed MA, Hassan NG, Omer ME, Rostami A, Rayis DA, Adam I. *Helicobacter pylori* and *Chlamydia trachomatis* in Sudanese women with preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020; 33(12):2023-2026. doi: 10.1080/14767058.2018.1536738. PMID: 30318949.
88. Alese MO, Moodley J, Naicker TA. Signalling of ERK1/2, P38MAPK and P90RSK in

- HIV-associated pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2019; 39(5):612-618. doi: 10.1080/01443615.2018.1547695. PMID: 30821550.
89. Belay AS, Wudad T. Prevalence and associated factors of pre-eclampsia among pregnant women attending anti-natal care at Mettu Karl referral hospital, Ethiopia: cross-sectional study. *Clin Hypertens.* 2019; 25:14. doi: 10.1186/s40885-019-0120-1. PMID: 31304042; PMCID: PMC6600877.
90. Elzein HO, Saad AA, Yousif AA, Elamin E, Abdalhabib EK, Elzaki SG. Evaluation of Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Sudanese women with severe preeclampsia. *Curr Res Transl Med.* 2020; 68(2):77-80. doi: 10.1016/j.retram.2019.08.002. PMID: 31501046.
91. Mahmoud S, Nasri H, Nasr AM, Adam I. Maternal and umbilical cord blood level of macrophage migration inhibitory factor and insulin like growth factor in Sudanese women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2019; 39(1):63-67. doi: 10.1080/01443615.2018.1473350. PMID: 30286674.
92. Motedayen M, Rafiei M, Rezaei Tavirani M, Sayehmiri K, Dousti M. The relationship between body mass index and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed.* 2019;17(7):463-472. doi: 10.18502/ijrm.v17i7.4857. PMID: 31508571; PMCID: PMC6718883.
93. Ahmed SF, Ali MM, Kheiri S, Elzaki SEG, Adam I. Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and reduced-f carrier-1 G80A gene polymorphism with preeclampsia in Sudanese women. *Hypertens Pregnancy.* 2020;39(2):77-81. doi: 10.1080/10641955.2020.1725037. PMID: 32013623.
94. Hamid HM, Abdalla SE, Sidig M, Adam I, Hamdan HZ. Association of VEGFA and IL1 β gene polymorphisms with preeclampsia in Sudanese women. *Mol Genet Genomic Med.* 2020; 8(3):e1119. doi: 10.1002/mgg3.1119. PMID: 31943890; PMCID: PMC7057117.
95. Okoror CEM, Enabudoso EJ, Okoror OT, Okonkwo CA. Serum calcium-magnesium ratio in women with pre-eclampsia at a tertiary hospital in Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020; 149(3):354-358. doi: 10.1002/ijgo.13142. PMID: 32167585.
96. Wu Y, Liu Y, Ding Y. Predictive Performance of Placental Protein 13 for Screening

- Preeclampsia in the First Trimester: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:756383. doi: 10.3389/fmed.2021.756383. PMID: 34869456; PMCID: PMC8640131.
97. Al Khalaf SY, O'Reilly ÉJ, Barrett PM, B Leite DF, Pawley LC, McCarthy FP, Khashan AS. Impact of Chronic Hypertension and Antihypertensive Treatment on Adverse Perinatal Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(9):e018494. doi: 10.1161/JAHA.120.018494. Epub 2021 Apr 17. PMID: 33870708; PMCID: PMC8200761.
98. Spadarella E, Leso V, Fontana L, Giordano A, Iavicoli I. Occupational Risk Factors and Hypertensive Disorders in Pregnancy: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(16):8277. doi: 10.3390/ijerph18168277. PMID: 34444025; PMCID: PMC8392340.
99. Huang T, Bedford HM, Rashid S, Rasasakaram E, Priston M, Mak-Tam E, Gibbons C, Meschino WS, Cuckle H, Mei-Dan E. Modified multiple marker aneuploidy screening as a primary screening test for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):190. doi: 10.1186/s12884-022-04514-4. PMID: 35260099; PMCID: PMC8903171.
100. Marchand G, Patil AS, Masoud AT, Ware K, King A, Ruther S, Brazil G, Calteux N, Ulibarri H, Parise J, Arroyo A, Coriell C, Cook C, Ruuska A, Nourelden AZ, Sainz K. Systematic review and meta-analysis of COVID-19 maternal and neonatal clinical features and pregnancy outcomes up to June 3, 2021. *AJOG Glob Rep*. 2022; 2(1):100049. doi: 10.1016/j.xagr.2021.100049. PMID: 35005663; PMCID: PMC8720679.
101. McKenzie KA, Trotman H. A Retrospective Study of Neonatal Outcome in Preeclampsia at the University Hospital of the West Indies: A Resource-limited Setting. *J Trop Pediatr*. 2019; 65(1):78-83. doi: 10.1093/tropej/fmy014. PMID: 29590467.
102. Dravet-Gounot P, Torchin H, Goffinet F, Aubelle MS, El Ayoubi M, Lefevre C, Jarreau PH, Zana-Taïeb E. Bronchopulmonary dysplasia in neonates born to mothers with preeclampsia: Impact of small for gestational age. *PLoS One*. 2018; 13(9): e0204498. doi: 10.1371/journal.pone.0204498. PMID: 30248159; PMCID: PMC6152970.
103. Kanonge TI, Chamunyonga F, Zakazaka N, Chidakwa C, Madziyire MG. Hepatic rupture from haematomas in patients with pre-eclampsia/eclampsia: a case series. *Pan Afr Med J*.

- 2018; 31:86. doi: 10.11604/pamj.2018.31.86.15975. PMID: 31011387; PMCID: PMC6462150.
104. Melese MF, Badi MB, Aynalem GL. Perinatal outcomes of severe preeclampsia/eclampsia and associated factors among mothers admitted in Amhara Region referral hospitals, North West Ethiopia, 2018. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):147. doi: 10.1186/s13104-019-4161-z. PMID: 30876447; PMCID: PMC6420725.
105. Bridwell M, Handzel E, Hynes M, Jean-Louis R, Fitter D, Hogue C, Grand-Pierre R, Pierre H, Pearce B. Hypertensive disorders in pregnancy and maternal and neonatal outcomes in Haiti: the importance of surveillance and data collection. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):208. doi: 10.1186/s12884-019-2361-0. PMID: 31221123; PMCID: PMC6585002.
106. Coviello EM, Iqbal SN, Grantz KL, Huang CC, Landy HJ, Reddy UM. Early preterm preeclampsia outcomes by intended mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 220(1): 100.e1-100.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.09.027. PMID: 30273585; PMCID: PMC7605098.
107. Venkatesh KK, Strauss RA, Westreich DJ, Thorp JM, Stamilio DM, Grantz KL. Adverse maternal and neonatal outcomes among women with preeclampsia with severe features <34 weeks gestation with versus without comorbidity. *Pregnancy Hypertens*. 2020; 20:75-82. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.006. PMID: 32193149; PMCID: PMC7293899.
108. Ndwiga C, Odwe G, Pooja S, Ogutu O, Osoti A, E Warren C. Clinical presentation and outcomes of pre-eclampsia and eclampsia at a national hospital, Kenya: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020; 15(6):e0233323. doi: 10.1371/journal.pone.0233323. PMID: 32502144; PMCID: PMC7274433.
109. Mengistu MD, Kuma T. Feto-maternal outcomes of hypertensive disorders of pregnancy in Yekatit-12 Teaching Hospital, Addis Ababa: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):173. doi: 10.1186/s12872-020-01399-z. PMID: 32293281; PMCID: PMC7161304.
110. Belay Tolu L, Yigezu E, Urgie T, Feyissa GT. Maternal and perinatal outcome of preeclampsia without severe feature among pregnant women managed at a tertiary referral

- hospital in urban Ethiopia. *PLoS One*. 2020;15(4): e0230638. doi: 10.1371/journal.pone.0230638. PMID: 32271787; PMCID: PMC7144970.
111. Dassah ET, Kusi-Mensah E, Morhe ESK, Odoi AT. Maternal and perinatal outcomes among women with hypertensive disorders in pregnancy in Kumasi, Ghana. *PLoS One*. 2019; 14(10):e0223478. doi: 10.1371/journal.pone.0223478. PMID: 31584982; PMCID: PMC6777792.
112. Panda S, Das R, Sharma N, Das A, Deb P, Singh K. Maternal and Perinatal Outcomes in Hypertensive Disorders of Pregnancy and Factors Influencing It: A Prospective Hospital-Based Study in Northeast India. *Cureus*. 2021; 13(3):e13982. doi: 10.7759/cureus.13982. PMID: 33880307; PMCID: PMC8053022.
113. Molina RL, Tsai TC, Dai D, Soto M, Rosenthal N, Orav EJ, Figueroa JF. Comparison of Pregnancy and Birth Outcomes Before vs During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(8):e2226531. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.26531. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2022 Sep 1;5(9):e2233824. PMID: 35960517; PMCID: PMC9375166.
114. Gurol-Urganci I, Waite L, Webster K, Jardine J, Carroll F, Dunn G, Frémeaux A, Harris T, Hawdon J, Muller P, van der Meulen J, Khalil A. Obstetric interventions and pregnancy outcomes during the COVID-19 pandemic in England: A nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2022; 19(1):e1003884. doi: 10.1371/journal.pmed.1003884. PMID: 35007282; PMCID: PMC8803187.
115. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019; 133(1):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018. PMID: 30575675.
116. Lei T, Qiu T, Liao W, Li K, Lai X, Huang H, Yuan R, Chen L. Proteinuria may be an indicator of adverse pregnancy outcomes in patients with preeclampsia: a retrospective study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021; 19(1):71. doi: 10.1186/s12958-021-00751-y. PMID: 33990220; PMCID: PMC8120921.
117. Núñez A, Sreenganga SD, Ramaprasad A. Access to Healthcare during COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(6):2980. doi: 10.3390/ijerph18062980. PMID: 33799417; PMCID: PMC7999346.

118. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Risk of hypertension into adulthood in persons born prematurely: a national cohort study. *Eur Heart J.* 2020;41(16):1542-1550. doi: 10.1093/eurheartj/ehz904. PMID: 31872206; PMCID: PMC8453271

©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).