



Factores clínicos y bioquímicos de riesgo de hipertensión arterial en mujeres con diagnóstico previo de estados hipertensivos del embarazo

Vázquez-Rodríguez M,¹ Pérez-Adán M,¹ Álvarez-Silvares E,² Alves-Pérez MT³

Resumen

OBJETIVO: determinar la incidencia, a largo plazo, de hipertensión arterial en mujeres con diagnóstico previo de estados hipertensivos del embarazo e identificar los factores clínicos y bioquímicos gestacionales que incrementan el riesgo posterior de padecer hipertensión.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio de casos y controles anidados en una cohorte. Se estudiaron las pacientes en quienes se estableció el diagnóstico de estados hipertensivos del embarazo entre 2000 y 2010. Grupo 1: mujeres con diagnóstico de estados hipertensivos del embarazo y posterior inicio de hipertensión arterial. Grupo 2: control de mujeres con diagnóstico de estados hipertensivos del embarazo que durante el tiempo de seguimiento no padecieron hipertensión arterial. Para determinar la potencial asociación entre las variables de estudio con la hipertensión arterial posterior se realizaron pruebas paramétricas y no paramétricas, y para detectar la relación o interacción entre las diferentes variables se estudiaron sus correlaciones.

RESULTADOS: se registraron 121 pacientes con estados hipertensivos del embarazo. La incidencia posterior de hipertensión arterial fue de 41.3%. El tiempo promedio transcurrido hasta el diagnóstico de hipertensión arterial fue de 11.7 años (IC 95%: 10.6-12.9). El único factor de riesgo de hipertensión arterial posterior a la gestación índice fue la multiparidad. Ninguno de los demás parámetros estudiados tuvo significación estadística.

CONCLUSIONES: los estados hipertensivos del embarazo son un factor de riesgo para el posterior desarrollo de hipertensión arterial. No es posible determinar, con base en los parámetros clínicos o bioquímicos gestacionales, cuáles presentarán una mayor incidencia de hipertensión futura. Todas las gestantes con esta patología deben ser informadas del riesgo hipertensivo a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: estado hipertensivo del embarazo, preeclampsia, hipertensión gestacional, hipertensión arterial.

¹ Facultativo, especialista del área de Obstetricia y Ginecología.

² Jefa de la Sección de Obstetricia.

³ Licenciada en Matemáticas. Complejo Universitario de Ourense, España.

Recibido: febrero 2017

Aceptado: marzo 2017

Correspondencia

Dra. Esther Álvarez Silvares
esther.alvarez.s@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Vázquez-Rodríguez M, Pérez-Adán M, Álvarez-Silvares E, Alves-Pérez MT. Factores clínicos y bioquímicos de riesgo de hipertensión arterial en mujeres con diagnóstico previo de estados hipertensivos del embarazo. Ginecol Obstet Mex. 2017 mayo;85(5):273-288.

Ginecol Obstet Mex. 2017 May;85(5):273-288.

Clinical and biochemical risk factors for hypertension in women with previous diagnosis of hypertensive states of pregnancy.

Vázquez-Rodríguez M,¹ Pérez-Adán M,¹ Álvarez-Silvares E,² Alves-Pérez MT³

Abstract

OBJECTIVE: To determine the incidence of long-term hypertension in women who were previously diagnosed of hypertensive pregnancy states. Secondly identify clinical and biochemical gestational factors that increase the subsequent risk of hypertension.

MATERIAL AND METHODS: Study of nested cases and controls in a cohort. Patients were selected who were diagnosed of "hypertensive pregnancy disorders" between 2000 and 2010 and two subgroups were differentiated: Group cases: women diagnosed with "hypertensive pregnancy disorders" and subsequent development of hypertension. - Control group: women with the diagnosis of "hypertensive pregnancy disorders" and who at the time of follow-up did not develop hypertension. The mean time elapsed until the diagnosis of hypertension was 11.79 years (95% CI: 10.6-12.90).

Parametric and non-parametric tests were performed to determine the Potential association between the study variables with the later hypertension. In addition, to detect the relationship or interaction between the different variables, their correlations were studied. The influence of the different gestational variables on the subsequent occurrence of arterial hypertension as a function of the time parameter was obtained through the Kaplan Meier survival study and the COX models were applied for the categorical variables.

RESULTS: We studied 121 patients diagnosed with "hypertensive pregnancy disorders". The subsequent incidence of hypertension was 41.32%. As a risk factor for posterior hypertension in gestation index, only multiparity was identified. None of the other parameters studied presented statistical significance.

CONCLUSIONS: The hypertensive pregnancy disorders are a risk factor for the subsequent development of hypertension. It is not possible to determine, based on clinical or biochemical gestational parameters, which will present a higher incidence of future hypertension. All pregnant women with this pathology should be informed of the long-term hypertensive risk.

KEY WORDS: Hypertensive pregnancy disorders; Preeclampsia; Gestational hypertension; Hypertension

¹ Facultativo, especialista del área de Obstetricia y Ginecología.

² Jefa de la Sección de Obstetricia.

³ Licenciada en Matemáticas. Complejo Universitario de Ourense, España.

Correspondence

Dra. Esther Álvarez Silvares
esther.alvarez.s@gmail.com



ANTECEDENTES

Los estados hipertensivos del embarazo son una de las complicaciones más frecuentes de la gestación, pues aparecen entre 3 y 8% de todos los embarazos en el mundo.¹

Los estados hipertensivos del embarazo incluyen diferentes padecimientos, cuyo nexo común es la hipertensión arterial: preeclampsia, eclampsia, hipertensión gestacional, hipertensión crónica e hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida.^{1,2,3} De este grupo, el más frecuente es la hipertensión gestacional, que complica incluso 5% de los embarazos, seguido de la preeclampsia en 1-2%.⁴ La importancia de estos diferentes síndromes no sólo radica en que aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad materna y neonatal inmediatas, sino que además, en la actualidad existe evidencia de los efectos a largo plazo de los estados hipertensivos del embarazo. Se han asociado con incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, con mayor incidencia de hipertensión crónica (hipertensión arterial), enfermedad cardíaca isquémica, infarto cerebral y tromboembolismo venoso; además, aumento de la mortalidad incluso a edades premenopáusicas.^{1,5}

La mayor parte de los metanálisis recientes estima que las mujeres con preeclampsia tienen tres veces más riesgo de padecer hipertensión arterial que las mujeres embarazadas con tensión arterial normal.⁶ Así, la *American Heart Association* considera que los antecedentes de preeclampsia o hipertensión gestacional son factores de riesgo para el inicio posterior de enfermedad cardiovascular.⁷

En los últimos años se ha reportado un aumento de la tasa de hipertensión arterial en las mujeres del grupo de edad más joven. La hipertensión arterial constituye el principal factor de riesgo de enfermedad vascular cardíaca y cerebral.⁶

Se trata de un factor de riesgo modificable, por lo que el retraso diagnóstico y terapéutico de la hipertensión arterial supone un incremento de la probabilidad de que se produzca la enfermedad cardiovascular consecuente.⁸

El mecanismo por el que los estados hipertensivos del embarazo aumentan el riesgo de hipertensión arterial es multifactorial, aunque aún no esté debidamente dilucidado. Ambas afecciones comparten marcadores de riesgo y su clínica es muy parecida. Los estudios previos⁹ sugieren que se asocian con anomalías fisiopatológicas secundarias a la disfunción endotelial. El estrés metabólico del embarazo puede desencadenar esta predisposición a la enfermedad vascular, que inicialmente se manifiesta como estados hipertensivos del embarazo. Después de la gestación desaparece el estrés y las mujeres retornan a un estado de tensión normal, subclínica, que con el paso del tiempo reaparece como hipertensión arterial o evento cardiovascular.

Aún no se determina, por completo, qué factores predicen el inicio de la hipertensión arterial en mujeres con antecedente de estados hipertensivos del embarazo.⁹ Por lo tanto, el objetivo principal de nuestro estudio fue: valorar la incidencia de hipertensión arterial en los dos grupos más frecuentes de estados hipertensivos del embarazo (preeclampsia e hipertensión gestacional). El objetivo secundario: identificar los factores de riesgo gestacionales que puedan predecir el inicio posterior de hipertensión arterial en estas poblaciones, con la finalidad de establecer una cohorte con mayor riesgo en la que puedan iniciarse medidas preventivas y terapéuticas de forma temprana.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles anidados en una cohorte. Se incluyeron las pacientes que en nuestro centro, entre 2000 y 2010, recibieron

el diagnóstico de estados hipertensivos del embarazo. Se excluyeron quienes tuvieron diagnóstico previo al embarazo de hipertensión arterial crónica.

Para fines de estudio se conformaron dos cohortes diferenciadas: *Grupo de casos*: pacientes con antecedente de estados hipertensivos del embarazo que durante el tiempo de seguimiento se les diagnosticó hipertensión arterial. *Grupo control*: pacientes con antecedente de estados hipertensivos del embarazo que durante el periodo de seguimiento no tuvieron hipertensión arterial.

En ambas cohortes se estudiaron factores clínicos y bioquímicos de la gestación índice que pudieran ser predictivos de la evolución a hipertensión arterial. **Cuadro 1**

Al inicio se realizó un análisis descriptivo en el que las variables cualitativas se expresaron como frecuencia y porcentaje. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, mediana y mínimo-máximo. Para conocer la normalidad de las variables se aplicaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov-Shapiro-Wilk.

Para determinar la potencial asociación entre las variables de estudio y la hipertensión arterial posterior se efectuaron pruebas paramétricas y no paramétricas (χ^2 , t de Student, U de Mann-Whitney) y para detectar la relación o interacción entre las diferentes variables se estudiaron las correlaciones.

Mediante el estudio de supervivencia de Kaplan Meier (prueba de Log-Rank) se obtuvo la influencia de las diferentes variables gestacionales en el inicio posterior de hipertensión arterial en función del parámetro tiempo y los modelos de COX (*proportional hazards model*) para las variables categóricas.

En todos los análisis se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con $p < 0.05$.

Los análisis se realizaron con los programas SPSS15.0, Epidat 4.1 y el libre R (<http://www.r-project.org>) –*library survival, library smoothHR*–.

Definiciones

Gestación índice: embarazo complicado con estados hipertensivos del embarazo.

Estados hipertensivos del embarazo: hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP.⁵

Hipertensión gestacional: hipertensión de nueva aparición en una embarazada con amenorrea mayor de 20 semanas o que desaparece en las 12 primeras semanas del puerperio en una paciente con tensión arterial previa normal, sin proteinuria asociada.^{5,10,11}

Preeclampsia: tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o tensión arterial diastólica ≥ 90 mmHg después de las 20 semanas de amenorrea asociada con proteinuria.^{5,12}

Proteinuria: concentración de proteínas en orina mayor de 0.3 g/L en 24 horas o una tasa de proteinuria-creatinina ≥ 0.7 mg/mg, en ausencia de infección urinaria.^{5,15}

Preeclampsia temprana: la que se diagnostica antes de la semana 34 de amenorrea.¹¹

Preeclampsia tardía: la que se diagnostica a partir de las 34 semanas de amenorrea.¹¹

Eclampsia: convulsiones antes, durante o después del parto en ausencia de trastornos neurológicos adicionales en una mujer con preeclampsia.¹¹

Hipertensión arterial crónica: tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o tensión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en paciente no embarazada o en tratamiento con fármacos antihipertensivos.⁶

Prematurez: amenorrea al parto inferior a 37 semanas.¹³

**Cuadro 1.** Factores clínicos y bioquímicos analizados durante la gestación índice

Factores clínicos	Factores bioquímicos
Año de la gestación índice	Valor PAPP-A (mUI/mL)
Antecedentes familiares	Valor HCG (ng/dL)
Antecedentes personales	Proteinuria cualitativa
Edad	Proteinuria cuantitativa
IMC	GOT/ASAT (valor máximo) (UI/L)
Periodo intergenésico	GPT/ALAT (valor máximo) (UI/L)
Paridad	GGT (valor máximo) (UI/L)
Abortos	Fosfatasa alcalina (UI/L)
Ganancia ponderal	Recuento de plaquetas
Gestación simple-múltiple	Urea (mg/dL)
Tensión diastólica en las semanas 11-13	Creatinina (mg/dL)
Tensión sistólica en las semanas 11- 13	Ácido úrico (mg/dL)
Edad gestacional al diagnóstico de estados hipertensivos del embarazo	
Síntomas de estados hipertensivos del embarazo	
Tensión sistólica máxima registrada	
Tensión diastólica máxima registrada	
Gravedad de estados hipertensivos del embarazo: leve-grave	
Tratamientos antihipertensivos	
Necesidad de tratamiento intravenoso	
Complicaciones maternas	
Asociación con retraso del crecimiento fetal	
Asociación con feto pequeño para la edad gestacional	
Tiempo de amenorrea hasta el parto al parto	
Finalización del embarazo: espontáneo-inducido	
Peso del recién nacido	

Feto pequeño para la edad gestacional: peso fetal menor al percentil 10 para las tablas poblacionales de peso.¹³

Restricción del crecimiento intrauterino: peso fetal menor al percentil 3 o menor a un percentil 10 con alteraciones fluxométricas.¹⁵

RESULTADOS

Se estudiaron 134 pacientes y se eliminaron 13 por carencia de datos del diagnóstico posterior de hipertensión arterial (**Figura 1**): 50 embara-

zadas con antecedente de estados hipertensivos del embarazo que en el tiempo de seguimiento recibieron el diagnóstico de hipertensión arterial; y 71 pacientes con antecedente de estados hipertensivos del embarazo que durante el seguimiento no tuvieron hipertensión arterial.

La incidencia de hipertensión arterial fue de 41.3% (n=50) (IC 95%: 32.1-50.5), pero solo fue posible valorarla en 90.3% de los casos porque el resto de la muestra carecía de registros de tensión arterial. En la cohorte de mujeres con antecedente de preeclampsia la incidencia de

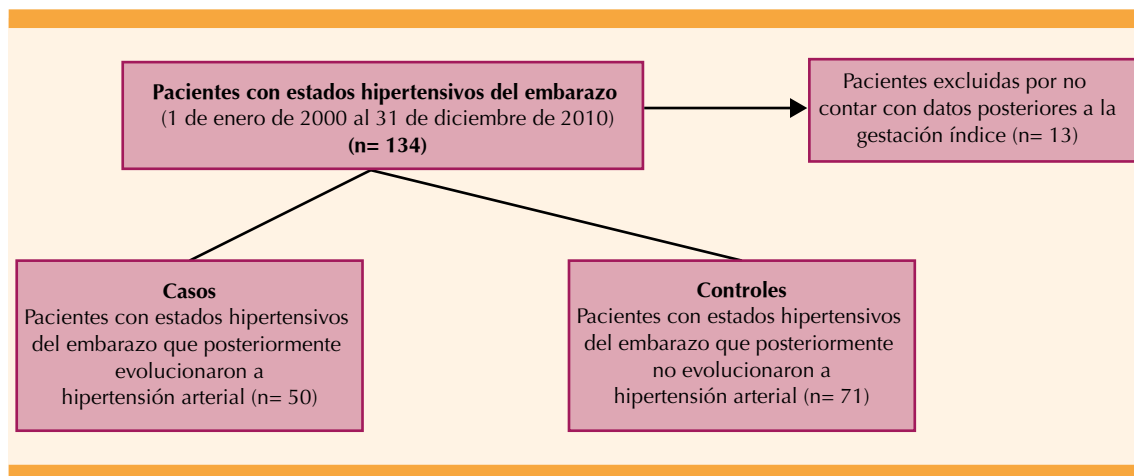


Figura 1. Descripción del estudio.

hipertensión arterial fue de 40.4%; en el grupo de hipertensión gestacional alcanzó 46.6%.

El tiempo promedio transcurrido hasta el diagnóstico de hipertensión arterial fue de 11.7 años (IC95%: 10.6-12.9). Se estimó que a los 15.3 años 50% de las mujeres con antecedente de estados hipertensivos del embarazo tendrían hipertensión arterial.

Se comparó si diferentes factores clínicos, determinados en el episodio de estados hipertensivos del embarazo, pueden funcionar como factores de riesgo de inicio posterior de hipertensión arterial. La comparación de las variables continuas entre los casos y controles se encuentra en el **Cuadro 2**; ninguna de las variables estudiadas tuvo asociación con mayor riesgo posterior de padecer hipertensión arterial.

Cuadro 2. Comparación de variables continuas entre casos y controles

Gestación índice	p
Edad	0.64
IMC	0.14
Periodo intergenésico	0.15

Al analizar las variables gestacionales categóricas, solo la multiparidad tuvo significación estadística para el posterior inicio de hipertensión arterial (**Cuadro 3**).

Estudio de supervivencia de Kaplan-Meier (prueba de Log-Rank)

Las embarazadas múltiparas, en la gestación índice, tuvieron un tiempo medio para el inicio de hipertensión arterial de 10.7 ± 0.7 años (IC 95%: 9.2-12.2), mientras que en las primíparas el tiempo medio para el inicio fue de 12.7 ± 0.7 años (IC 95%: 11.25-14.3). Las primíparas iniciaron con hipertensión arterial más tardíamente que las múltiparas, con significación estadística ($p=0.05$). **Figura 2**

Cuando el IMC en la gestación índice fue inferior a 30, el tiempo medio para el inicio de hipertensión arterial fue de 12.6 ± 0.9 años (IC 95%: 10.8-14.4); por el contrario, cuando el IMC fue ≥ 30 este tiempo se acortó a 10.8 ± 1.0 años (IC 95%: 8.8-12.9). La diferencia estadística entre ambos grupos no fue significativa ($p = 0.2$). **Figura 3**

Cuando el valor máximo de la transaminasa glutámico-oxalacética en la gestación índice



Cuadro 3. Variables gestacionales categóricas y su relación con hipertensión arterial posterior

Gestación índice	Hipertensión arterial posterior (%)		p
Edad materna	≥35 años 41.6	<35 años 34.8	0.5
Paridad	Nulípara 35.2	Múltipara 60	0.017
Hábito tabáquico	Sí 42.8	No 35.2	0.6
Fetos (n)	Simple 38.5	Múltiple 66.7	0.06
IMC gestacional	IMC≥30 44.4	IMC<30 32	0.34
TAd en la semana 11-13	≥80 mmHg 38.8	<80 mmHg 41.3	0.91
TAs en la semana 11-13	≥130 <140 mmHg 89.7	<130 mmHg 44.6	0.27
GOT	≥100 UI/L 36	<100 UI/L 33.3	0.93
GPT	≥100 UI/L 47	<100 UI/L 33.9	0.45
Proteinuria	≥3 g/L 36.6	<3 g/L 46.6	0.4
Tipo de estados hipertensivos del embarazo	Preeclampsia 40.4	Hipertensión gestacional 44.4	0.7
Inicio de estados hipertensivos del embarazo	Precoz 45.5	Tardío 36.9	0.31
Síntomas graves	Sí 20	No 42.2	0.3
Necesidad de tratamiento intravenoso	Sí 35.3	No 42.3	0.58
Asociación con RCIU	Sí 38.3	No 47.5	0.33
Asociación con prematuridad	Sí 40.2	No 37	0.85
Vía del parto	Vaginal 39	Abdominal 42.5	0.71

IMC: índice de masa corporal; TAd: tensión arterial diastólica determinada en la semana 11-13; TAs: tensión sistólica determinada en la semana 11-13; GOT: valor máximo de transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: valor máximo de transaminasa glutámico-pirúvica; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino

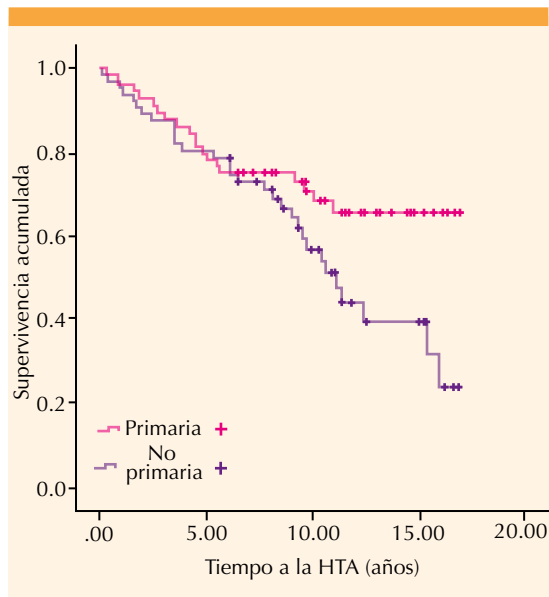


Figura 2. Curva Kaplan-Meier: tiempo al diagnóstico de hipertensión arterial en función de la paridad en la gestación complicada con estados hipertensivos del embarazo.

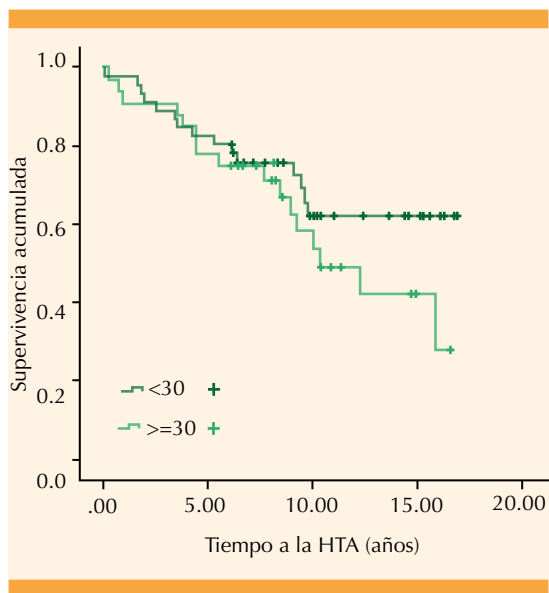


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier: tiempo al diagnóstico de hipertensión arterial en función del IMC (mayor o igual de 30 y menor de 30) en la gestación complicada con estados hipertensivos del embarazo.

fue menor de 100 UI/L, este grupo de pacientes inició con hipertensión arterial a los 11.9 ± 0.6 años (IC 95%: 10.6-13.1); si el valor de la transaminasa glutámico-oxalacética fue mayor o igual a 100 UI/L el cuadro se inició a los 10.4 ± 0.9 años (IC 95%: 8.6-12.2). Aunque estos resultados carecen de significación estadística ($p = 0.92$), cuando la transaminasa glutámico-oxalacética es superior a 100 UI/L parece determinar un inicio más temprano de la hipertensión arterial.

Al igual que sucede con la transaminasa glutámico-oxalacética, cuando el valor de la transaminasa glutámico-pirúvica fue mayor o igual a 100 UI/L, el inicio de la hipertensión arterial posterior ocurrió 1.3 años antes que si su valor fue menor de 100 UI/L: 10.8 ± 1.1 (IC 95%: 8.5-13.0) vs 12.1 ± 0.63 años (IC 95%: 10.8-13.3). Aunque la determinación de la transaminasa glutámico-pirúvica superior a 100 UI/L parece determinar un inicio más temprano de la hipertensión arterial, tampoco tuvo significación estadística ($p=0.43$).

Durante la gestación índice se evaluó si el valor máximo registrado de tensión arterial diastólica se comporta como un factor pronóstico para el inicio posterior de hipertensión arterial. Se observó que si la tensión diastólica permanecía inferior a 110 mmHg, el tiempo medio al inicio de la hipertensión arterial fue de 12.1 ± 0.6 años (IC 95%: 10.9-13.4), mientras que cuando el valor máximo de tensión diastólica alcanzó o superó 110 mmHg, el tiempo se redujo a 10.1 ± 1.0 años (IC 95%: 8.0-12.2). Aunque en los casos en los que la tensión diastólica alcanzó valores de gravedad, la hipertensión arterial inició más tempranamente, esta diferencia no fue significativa ($p=0.15$). Lo mismo se observó al estudiar la tensión arterial sistólica máxima.

Se comparó la probabilidad de padecer hipertensión arterial a lo largo del tiempo entre las pacientes con diagnóstico de preeclampsia e hipertensión gestacional. Las primeras iniciaron

con hipertensión arterial en una media de 11.6 ± 0.6 años (IC 95%: 9.4-21.2) y las de hipertensión gestacional en 11.6 ± 1.2 años (IC 95%: 5.2-26.4). No se encontraron diferencias para el inicio posterior de hipertensión arterial entre ambos padecimientos ($p=0.98$).

Las pacientes con diagnóstico de preeclampsia temprana iniciaron con hipertensión arterial en un tiempo medio de 11.1 ± 0.84 (IC 95%: 7.7-16.9), mientras que las que iniciaron con preeclampsia tardía la tuvieron en un tiempo medio de 12.2 ± 0.7 (IC 95%: 7.0-24.6). No se encontró significación estadística entre ambos grupos ($p=0.55$). **Figura 4**

Las mujeres con antecedente de síndrome HELLP tuvieron hipertensión arterial en un tiempo medio de 11.4 ± 1.0 años (IC 95%: 9.4-13.4), mientras que cuando se valoró un recuento normal en la concentración de plaquetas en la gestación índice, el periodo transcurrido para

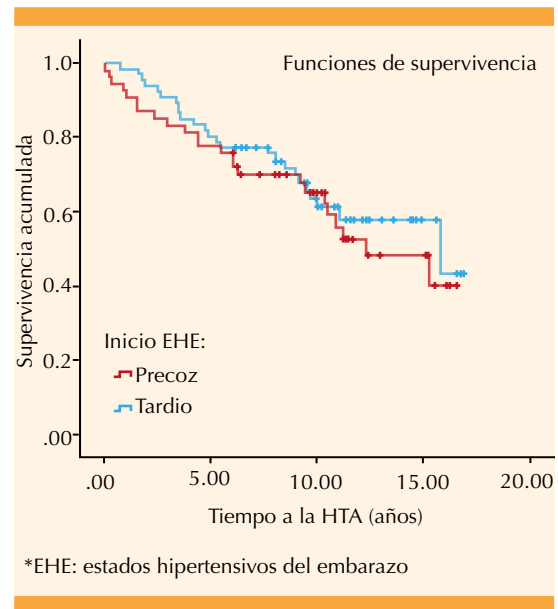


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier: tiempo al diagnóstico de hipertensión arterial en función del inicio temprano-tardío de preeclampsia.



el inicio de hipertensión arterial fue similar, de 11.7 ± 0.6 años (IC 95%: 10.5-13.0), con $p=0.97$.

Del mismo modo se valoró si el antecedente de prematuridad asociado con estados hipertensivos del embarazo modifica la probabilidad de padecer posteriormente hipertensión arterial. El tiempo medio para el inicio de hipertensión arterial en las mujeres con antecedente de estados hipertensivos del embarazo y prematuridad fue de 12.0 ± 0.8 (IC 95%: 5-26.7). En el grupo de mujeres sin prematuridad asociada el tiempo medio fue de 11.4 ± 0.7 años (IC 95%: 8.4-16.1), con $p=0.81$. **Figura 5**

Al realizar el mismo estudio, pero en el grupo de mujeres con grandes prematuros (amenorrea al parto menor de 34 semanas), tampoco se alcanzó la significación estadística ($p=0.18$).

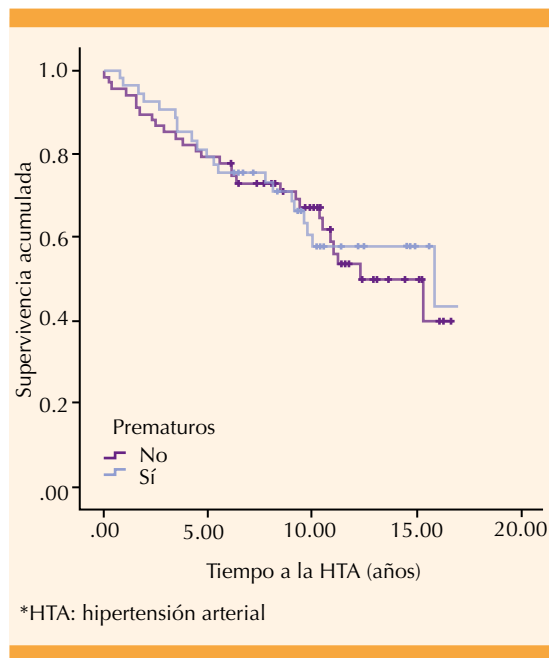


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier: tiempo al diagnóstico de hipertensión arterial en función de la amenorrea al parto (≥ 37 y < 37 semanas) en la gestación complicada con estados hipertensivos del embarazo.

Las mujeres con diagnóstico de estados hipertensivos del embarazo asociado con feto pequeño para edad gestacional iniciaron con hipertensión arterial en un tiempo medio de 10.4 ± 0.8 (IC 95%: 8.8-12.0). Cuando el peso fetal estuvo dentro de los límites de la normalidad en la gestación índice, el tiempo medio encontrado fue de 12.4 ± 0.7 (IC 95%: 11.0-13.9). Aunque el tiempo de inicio de la hipertensión arterial en las mujeres con antecedente de feto pequeño para la edad gestacional fue inferior al de las pacientes con fetos de peso normal, esta diferencia no tuvo significación estadística ($p=0.11$). **Figura 6**

Al analizar la asociación de estados hipertensivos del embarazo y el retraso en el crecimiento intrauterino se obtuvo el mismo resultado: el retraso en el crecimiento intrauterino acorta el tiempo transcurrido para el diagnóstico de hipertensión arterial, pero carece de significación estadística ($p=0.27$).

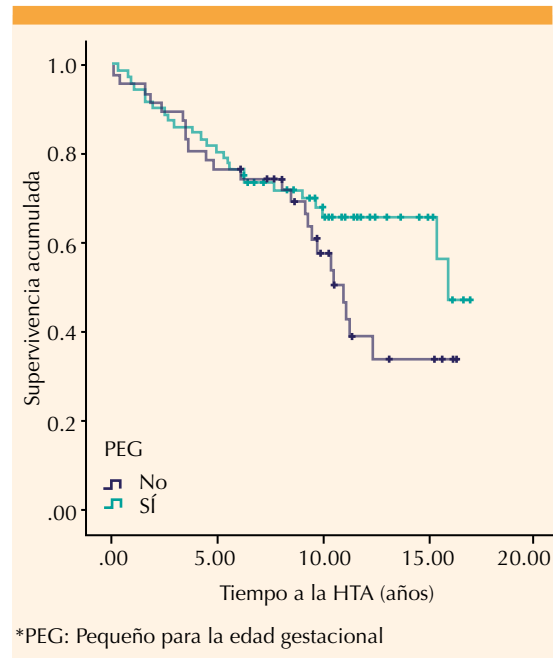


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier: tiempo al diagnóstico de hipertensión arterial asociada con feto pequeño para la edad gestacional.

DISCUSIÓN

En la bibliografía médica se encuentra suficiente evidencia científica que asocia los estados hipertensivos del embarazo con el incremento del riesgo, a largo plazo, de padecer hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólico y, consecuentemente, incremento de las enfermedades cardiovasculares.^{16,17} La incidencia de hipertensión arterial se encuentra incrementada en los primeros años posparto luego de una gestación complicada con estados hipertensivos del embarazo.^{1,18,19} Las mujeres con antecedente de estados hipertensivos del embarazo parecen llegar a padecer hipertensión arterial a menor edad, aproximadamente 6-8 años antes que las que tuvieron tensión arterial normal durante sus embarazos.²⁰

El objetivo principal de nuestro estudio fue: determinar si se podría seleccionar durante la gestación o inmediatamente después, a un grupo de mujeres con diagnóstico de estados hipertensivos del embarazo con una serie de características clínicas o bioquímicas que pudieran predecir un incremento del riesgo de hipertensión arterial futura, de tal modo que se pudieran centrar en ellas los recursos clínicos y económicos para establecer estrategias de control, seguimiento y educación en salud. La gestación podría definirse como una “prueba de esfuerzo” para el inicio posterior de enfermedad cardiovascular y pretender establecer si existe un grupo de pacientes en las que esta sobrecarga gestacional tenga mayor valor predictivo positivo para desencadenar hipertensión arterial.

De todos los factores clínicos y bioquímicos analizados mediante estudio univariante, así como con modelos de Kaplan-Meier que pretenden predecir el inicio de un evento relacionado con la variable tiempo (**Cuadros 1 y 2**), solo se encontró significación estadística para el posterior inicio de hipertensión arterial en la multiparidad. Cuando los estados hipertensivos del embarazo

aparecen en la gestante “no primípara”, ésta tiene mayor riesgo de padecer *a posteriori* hipertensión arterial, independientemente de otros factores clínicos. Además, las multíparas tendrán hipertensión arterial antes que las nulíparas (10.7 vs 12.7 años). Este hallazgo nos planteó la duda acerca de si las multíparas realmente ya eran hipertensas antes de la gestación índice, pero en nuestros criterios de inclusión se habían eliminado todas las mujeres con dicho diagnóstico y, además, se había valorado en toda la cohorte el valor de tensión arterial sistólica y diastólica entre las semana 11-13 y, en nuestro grupo de multíparas, no encontramos ninguna que cumpliera con los criterios de hipertensión arterial crónica antes de las 20 semanas.

Shopen y su grupo,¹² en su trabajo publicado en 2016, luego de estudiar 108 mujeres con antecedente de estados hipertensivos del embarazo y compararlas con 87 que tuvieron tensión arterial normal en su gestación, con un seguimiento medio de 23 años, coinciden con nuestros resultados: la multiparidad asociada con estados hipertensivos del embarazo representa un factor de riesgo de inicio posterior de hipertensión arterial. Refieren que 61.8% de las pacientes multíparas tendrán hipertensión arterial posterior, comparado con 18.8% de las nulíparas ($p < 0.001$). Pero no les fue posible calcular el índice de riesgo por tratarse de una muestra pequeña. La multiparidad como factor de riesgo de hipertensión arterial posterior también la estudiaron otros autores²⁰⁻²⁴ que llegaron a las mismas conclusiones.

Por lo que se refiere al IMC, se llevó a cabo el estudio con variable continua y categórica, con punto de corte en 30 puesto que es el que define la obesidad, según los criterios de la OMS. Se observó que si cuando el IMC es ≥ 30 , el tiempo medio de inicio de la hipertensión arterial se acortaba 1.7 años respecto de las pacientes con IMC < 30 , sin que estas diferencias tuvieran significación estadística. Varios estudios han



investigado a la obesidad como factor predictor independiente de hipertensión arterial crónica posterior en mujeres con estados hipertensivos del embarazo y algunos de ellos, como el estudio israelí de Shopen y su grupo¹² y el estudio retrospectivo de Hwang y sus coautores,²⁵ demostraron ese mayor riesgo con índices de masa corporal elevados.¹² En la revisión de Shopen y su equipo¹² existen diferencias entre las dos cohortes con respecto al IMC, por lo que no serían comparables y, por lo tanto, los resultados no son concluyentes.

El análisis del tipo de estados hipertensivos del embarazo como factor de riesgo de hipertensión arterial futura es controvertido.¹² Algunos autores encuentran varias asociaciones entre el tipo de trastorno hipertensivo gestacional (preeclampsia, hipertensión gestacional) e hipertensión arterial posterior. Veerbeek y sus colaboradores²⁶ encuentran que la prevalencia de hipertensión arterial es de 25% en la preeclampsia tardía y de 39% en la hipertensión gestacional.

En el metanálisis efectuado por Bellamy y sus colegas²⁰ mostró que el riesgo relativo de hipertensión arterial posterior a una gestación complicada con preeclampsia fue de 3.7 (IC 95%: 2.7-5.0) y en caso de hipertensión gestacional de 3.3. Lykke y sus colaboradores,²⁴ en un gran estudio poblacional danés donde compararon mujeres con gestación índice complicada con estados hipertensivos del embarazo *versus* un grupo poblacional de mujeres con tensión arterial normal, observaron una graduación del riesgo en función del tipo y gravedad de los estados hipertensivos del embarazo. Así, la hipertensión gestacional tendrá un riesgo posterior de hipertensión arterial de 5.3, la preeclampsia leve de 3.6 y la preeclampsia grave de 6.0. Marín y su grupo,²⁷ en su estudio que comparó pacientes con estados hipertensivos gestacionales *versus* embarazadas con tensión arterial normal, encontraron resultados similares: la hipertensión arterial fue más frecuente después

de la hipertensión gestacional (54%) que en la preeclampsia (38%), eclampsia (14%) o gestaciones con tensión arterial normal (14%) (razón de momios para la hipertensión gestacional *versus* tensión arterial normal = 7.2; IC 95%: 3.4-14.8; $p < 0.001$, y razón de momios para la preeclampsia *versus* normotensos = 3.7; IC95% = 1.7-7.9; $p < 0.001$). Entre sus datos destaca que las mujeres con eclampsia tenían el mismo riesgo de hipertensión arterial posterior que las de tensión arterial normal durante la gestación.

Forest y sus colaboradores²⁸ no encontraron esa asociación (como ocurre en el análisis de nuestra cohorte). Estos autores no encontraron diferencias estadísticas al comparar la preeclampsia e hipertensión gestacional: compararon un grupo control de tensión arterial normal durante la gestación con mujeres con estados hipertensivos del embarazo y observaron una prevalencia de hipertensión arterial de 13% a favor de los estados hipertensivos del embarazo, que fue de 16% en mujeres que padecieron preeclampsia *versus* 11% con hipertensión gestacional.²⁸

En relación con la preeclampsia temprana o tardía tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la incidencia posterior de hipertensión arterial, similar al trabajo de Shopen y su grupo¹² y Behrens y colaboradores.²⁹ Por el contrario, Veerbeek y sus colegas²⁶ describen que el porcentaje de mujeres con hipertensión arterial fue de 25% en el grupo de preeclampsia tardía *versus* 45% de aparición temprana con un seguimiento de cinco años y con significación estadística. Así, en *UpToDate*³⁰ se refiere que las mujeres que han padecido preeclampsia temprana son quienes tienen mayor riesgo cardiovascular posteriormente y de forma temprana durante el periodo premenopáusico.³⁰

En los estudios que encontraron diferencias entre la preeclampsia de aparición temprana y tardía se sugiere que se deben a la diferente fisiopatogénesis que las origina,²¹ por ejemplo:

la preeclampsia temprana puede iniciar por disfunción placentaria severa, mediante la implantación trofoblástica anormal, mientras que el daño placentario de la preeclampsia tardía es menos severo y por tanto con menores consecuencias maternas.²¹ Sin embargo, aunque la mayoría de los autores^{31,32} coinciden en plantear una fisiopatología diferente para la preeclampsia de inicio temprano y tardío, quienes argumentan que se trata de alteraciones distintas, con un punto de corte en la semana 34,³² en algunos artículos recientes, como el publicado por el grupo de Triche,³³ donde siguen el modelo matemático propuesto por el Profesor Nicolaides,³⁴ consideran que en realidad la preeclampsia temprana y tardía representan estadios temporales de una misma enfermedad, cuyo hecho apoya nuestros resultados al no encontrar diferencias entre ambas cohortes en cuanto al riesgo posterior de padecer hipertensión arterial.

En relación con el tipo de estados hipertensivos del embarazo y su momento de inicio gestacional (temprana o tardía), aún no se establece su asociación con el riesgo posterior de hipertensión arterial, donde se observan distintos resultados en la bibliografía. Probablemente, la consideración de criterios heterogéneos en la clasificación de los distintos estados hipertensivos del embarazo favorecen estas discrepancias, que funcionan como factor de confusión importante: la mayor parte de los artículos no definen cómo consideran la preeclampsia temprana y tardía, denominan preeclampsia severa cuando se asocia con complicaciones como restricción del crecimiento intrauterino o muerte fetal y no por criterios clínico-analíticos, ya sea el valor de la tensión arterial o la manifestación prodrómica concomitante (cefalea, fotopsias, etc.).

Brown y su grupo⁴ reportan una RM de enfermedades cardiovasculares, incluida la hipertensión arterial, pero no parecen aumentar si la preeclampsia se complica con parto pretérmino.

Ese estudio muestra resultados similares a los nuestros, sin encontrar significación estadística al analizar la prematuridad asociada con los estados hipertensivos del embarazo, ni siquiera con grandes prematuros. Sin embargo, otros estudios no comparten estos resultados, por ejemplo: Lykke y sus colaboradores,²⁴ quienes reclutaron pacientes de diferentes hospitales daneses, demostraron que las mujeres con preeclampsia y parto pretérmino tuvieron riesgo más alto de hipertensión arterial posterior (riesgo aumentado en 8.7), enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva y diabetes mellitus tipo 2, comparadas con mujeres que tuvieron preeclampsia y parto a término.

Así, la *Guía Canadiense de Obstetricia*, publicada en mayo de 2014, recomienda que las mujeres con antecedente de preeclampsia grave (particularmente quienes iniciaron o parieron antes de las 34 semanas de gestación) deben examinarse en busca de hipertensión preexistente e insuficiencia renal subyacente (calidad de evidencia II-2 y grado de recomendación B).³⁵

En contraposición a nuestros resultados, diversos estudios reportan una asociación entre bajo peso al nacimiento y mayor incidencia de hipertensión arterial y eventos cardiovasculares. Blondon y su grupo³⁶ demuestran que el bajo peso al nacimiento incrementa el riesgo de hipertensión arterial a futuro, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal, edema agudo de pulmón, incluso tromboembolismo venoso posparto. Lykke y sus coautores²⁴ observaron que cuando la preeclampsia se asocia con fetos pequeños para la edad gestacional el riesgo posterior de hipertensión arterial es de 4.1.

La diferencia entre nuestro estudio y la mayor parte de las publicaciones radica en que: nosotros realizamos una investigación de casos y controles anidados en cohorte, es decir, todas las pacientes fueron diagnosticadas con estados



hipertensivos del embarazo y para diferenciar ambos grupos se consideró el diagnóstico de hipertensión arterial posterior. Sin embargo, todos los artículos revisados comparan pacientes con estados hipertensivos del embarazo y normotensas en su gestación índice, sin encontrar trabajos similares al nuestro en la bibliografía médica.

En este estudio analizamos múltiples variables gestacionales, con la finalidad de encontrar las que pudieran funcionar como factor predictivo de evolución a hipertensión arterial: antecedentes familiares, edad, IMC, paridad, periodo intergenésico, gemelaridad, valor de la tensión sistólica y diastólica entre la semana 11 y 13 de amenorrea, preeclampsia-hipertensión gestacional, valor máximo de transaminasas (marcador de afectación hepática), proteinuria (marcador de afectación renal), asociación con plaquetopenia, amenorrea al inicio del episodio de estados hipertensivos del embarazo, alteraciones del peso fetal, necesidad de tratamiento intravenoso, amenorrea al parto, prematuridad espontánea, vía de finalización del embarazo, peso del recién nacido, entre otros, pero ninguno representó significación estadística con elevado riesgo de padecer, *a posteriori*, hipertensión arterial, excepto la multiparidad.

La ausencia de significación estadística para la mayor parte de los factores gestacionales predisponentes de hipertensión arterial posterior nos hace pensar en un hallazgo sorprendente: todos los estados hipertensivos del embarazo se asociarían con mayor riesgo de hipertensión arterial posterior, independientemente de la ausencia o presencia de factores de riesgo antes y durante la gestación.

Hasta el momento no existen modelos de predicción de riesgo validados específicamente en el posparto en mujeres con estados hipertensivos del embarazo; sin embargo, la *American Heart Association*, en su guía de 2011, considera el

antecedente de preeclampsia, hipertensión gestacional y diabetes gestacional como factores de riesgo mayores para hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular en mujeres.^{7,37}

Algunos investigadores proponen que la diabetes gestacional y los estados hipertensivos del embarazo pueden causar directamente la disfunción endotelial, ya sea por hiperglucemia, resistencia a la insulina (por ejemplo, en pacientes con diabetes gestacional y estados hipertensivos del embarazo) o factores antiangiogénicos (en pacientes con estados hipertensivos del embarazo) que dañan el endotelio vascular sistémico materno, lo que acelera el proceso de aterosclerosis.^{38,39}

Los criterios de la *American Heart Association* sugieren la implementación de las "Recomendaciones de Estilo de Vida de Clase I", que incluyen el abandono del hábito tabáquico, dieta similar a la "dieta para detener o controlar la hipertensión" (DASH), actividad física regular y control de peso en todas las mujeres con antecedente de diabetes gestacional o estados hipertensivos del embarazo.⁷

Hasta el momento no se ha establecido el periodo óptimo de la implementación de programas de cambio en el estilo de vida; sin embargo, es probable establecerlo en el posparto inmediato.³⁷

Aún se discute el tratamiento en mujeres con antecedente de estados hipertensivos del embarazo. Un estudio canadiense demostró que, aunque 50% de los médicos (especialistas y generales) implicados en el tratamiento obstétrico eran conscientes del aumento del riesgo de hipertensión crónica en las pacientes con preeclampsia, sólo 10% informó, realmente, a las pacientes este tipo de riesgos. Esto implica la pérdida para la prevención, detección y tratamiento oportunos de la enfermedad crónica.^{37,40} Además, los estudios han demostrado que las

mujeres con diabetes gestacional, estados hipertensivos del embarazo, o ambos, sugieren un riesgo de enfermedad vascular a futuro y la mayoría carecen del conocimiento de las modificaciones del estilo de vida en la disminución de ese riesgo.^{37,41}

En la actualidad no se han examinado específicamente ensayos a gran escala del efecto de las intervenciones del estilo de vida en pacientes con estados hipertensivos del embarazo, pues a pesar de la reciente evidencia, aún se subestima la enfermedad gestacional, específicamente la diabetes o los estados hipertensivos del embarazo, como factores de riesgo cardiovascular por las pacientes, los médicos y las políticas de salud.

CONCLUSIONES

Los estados hipertensivos del embarazo se asocian con mayor riesgo de hipertensión arterial posterior, independientemente de la ausencia o no de factores de riesgo antes y durante la gestación.

De los factores clínicos y bioquímicos analizados durante la gestación índice, salvo la multiparidad, ninguno permite seleccionar un grupo de mayor riesgo de hipertensión arterial posterior.

Nuestros datos no permiten establecer subgrupos de riesgo después del embarazo; por tanto, todas las mujeres diagnosticadas con estados hipertensivos del embarazo deben permanecer en control y evaluarse de forma secuencial para establecer el diagnóstico temprano de hipertensión arterial posterior.

Debido al aumento de la enfermedad cardiovascular en las mujeres, existe la necesidad de efectuar estudios bien diseñados, con criterios diagnósticos homogéneos que establezcan un estándar de referencia en la prevención y detección temprana de hipertensión arterial en

pacientes con antecedente de estados hipertensivos del embarazo.

REFERENCIAS

1. Mangos GJ, Spaan JJ, Pirabhar S, Brown MA. Markers of cardiovascular disease risk after hypertension in pregnancy. *Hyperten J* 2012;30(2):351-8.
2. Yang JJ, Lee S, Choi Ji-Y, Song M, Han S, Yoon H-S, Lee Y, Oh J, Lee J-K, Kang D. Subsequent risk of Metabolic Syndrome in Women with a History of Preeclampsia: Data From the Health Examinees Study. *J Epidemiol* 2015;25(4):281-8.
3. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robbison S, Kunadian V. Preeclampsia and future cardiovascular risk among women. *J Am Col Cardiol* 2014;63(18):1815-22.
4. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(1):1-19.
5. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P, Hypertension Guideline Committee, STIRRHS. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(3 Suppl):S1-48.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
7. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RW, Lloyd-Jones DM, Newby LK y col. Effectiveness-based guidelines of cardiovascular disease in women 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1404-23.
8. Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, Dyer AR, Stamler R, Stamler J. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch Intern Med* 1998;158(18):2007-2014.
9. Ehrental DB, Goldstein ND, Wu P, Rogers S, Townsend RR, Edwards DG. Arterial stiffness and wave reflection 1 year after a pregnancy complicated by hypertension. *J Clin Hypertens*. 2014;16(10):695-9.
10. Yinon Y, Kindom JC, Odutayo A, Moineddin R, Drewlo S, Lai V, Cherney DZ, Hladunewich MA. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk. *Circulation*. 2010;122(18):1846-53.
11. Tuzcu ZB, Ascioglu E, Sunbul M, Ozben B, Arkan H, Koc M. Circulating endothelial cell number and markers of endothelial dysfunction in previously preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):533.e1-533.e7.
12. Shopen N, Schiff E, Koren. Morag N, Grossman. Factors that predict the development of hypertension in women



- with pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2016; 29 (1):141-6.
13. Thadhani RI, Maynard SE. Proteinuria in pregnancy: Evaluation and management. (Monografía internet). Glasscock RJ: UpToDate, 2015. [en línea]. Dirección URL: <http://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es:2048/contents/proteinuria-in-pregnancy-evaluation-and-management?source=search_result&search=.+Proteinuria+in+pregnancy%3A+Evaluation+and+Management&selectedTitle=1~150>. (Consulta: 16/12/16).
 14. August P. Management of hypertension in pregnant and postpartum women (monografía internet). Lockwood CJ, Bakris GL: UpToDate, 2016. [en línea]. Dirección URL: <http://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es:2048/contents/management-of-hypertension-in-pregnant-and-postpartum-women?source=search_result&search=Management+of+hypertension+in+pregnant+and+postpartum+women&selectedTitle=1~150>. (Consulta: 16/12/16).
 15. Newstead J, Von Dadelszen P, Magee L A. Preeclampsia and future cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007;5(2):283-94.
 16. ProSEGO. Amenaza de parto pretérmino (monografía internet). Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia: SEGO; 2014. [en línea]. Dirección URL: <<http://www.gapsego.com/categoria-guia-asistencia/medicina-perinatal>>.
 17. Divon, MY: UpToDate 2014. Fetal growth restriction: Diagnosis. (Citado 06/03/2016). Disponible: http://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es:2048/contents/fetal-growth-restriction-diagnosis?source=search_result&search=fetal+growth+restriction&selectedTitle=3~150>. (Consulta: 10/1/2017).
 18. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36(2):86-98.
 19. Pérez-Adan M, Vázquez-Rodríguez M, Álvarez-Silvares E, Alves-Pérez MT, Domínguez-Vigo P. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en gestantes con estados hipertensivos. Experiencia de 10 años. *Ginecol Obstet Mex*. 2016;84(8):573-585.
 20. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;10(335):974.
 21. Drost JT, Arpací G, Ottervanger JP, de Boer MJ, van Eyck J, van der Schouw YT, Maas AH. Cardiovascular risk factors in women 10 years post early preeclampsia: the Preeclampsia Risk Evaluation in FEMales study (PREVFEM). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(5):1138-44.
 22. Van Rijn BB, Nijdam ME, Bruinse HW, Roest M, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML, Franx A. Cardiovascular disease risk factors in women with a history of early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2013;121(5):1040-8.
 23. Heida KY, Franx A, van Rijn, BB, Eijkemans MJ, Boer JM, Verschuren MW, Oudijk MA, Bots ML, van der Schouw YT. Earlier age of onset of chronic hypertension and type 2 diabetes mellitus after a hypertensive disorder of pregnancy or gestational diabetes mellitus. *Hypertension* 2015;66(6):1116-22.
 24. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;53(6):944-51.
 25. Hwang JW, Park SJ, Oh SY, Chang SA, Lee SC, Park SW, et al. The risk factors that predict chronic hypertension after delivery in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:1747.
 26. Veerbeek JH, Hermes W, Breimer AY, van Rijn BB, Koenen SV, Mol BW, Franx A, de Groot CJ, Koster MP. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. *Hypertension* 2015;65(3):600-6.
 27. Marín R, Gorostidi M, Portal CG, Sánchez M, Sánchez E, Alvarez J. Long-term prognosis of hypertension in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2000;19(2):199-209.
 28. Forest JC, Girouard J, Massé J, Moutquin JM, Kharfi A, et al. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:1373-1380.
 29. Behrens S, Basit M, Melbye JA, Lykke J, Wohlfahrt H, Bundgaard B, Thilaganathan B, Boyd HA. Risk of chronic hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy – a nationwide cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(s2):21-3.
 30. Norwitz E, Repke JT: UpToDate 2016. Preeclampsia: Management and prognosis. Literature review current through. [en línea]. Dirección URL: <https://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es/contents/preeclampsia-management-and-prognosis?source=search_result&search=Norwitz%20E,%20and%20prognosis.%20Literature%20review%20current%20through&selectedTitle=4-150>. (Consulta: 15/01/2017).
 31. Soto E, Romero R, Kusanovic JP, Ogge G, Hussein Y, Yeo L, Hassan SS, Kim CJ, Chaiworapongsa T. Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(5):498-507.
 32. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(8):497-506.
 33. Triche E, Uzun A, DeWan AT, Kurihara I, Liu J, Occhiogrosso R, Shen B, Parker J, Padbury JF. Bioinformatic approach to the genetics of preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1155-61.
 34. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(3):171-8.
 35. SOGC Clinical Practice Guideline. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: Executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(5):416-438.