

SIMPOSIO PREECLAMPSIA: ACTUALIZACIÓN

1. Professor in Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Peru
2. Latin American Master in Obstetrics and Gynecology
3. Fellow, American College of Obstetricians and Gynecologists
4. Honorary Scholar, Academia Peruana de Cirugía
5. Editor, Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia
6. Editor, Anales de la Facultad de Medicina

ORCID ID 0000-0002-3168-6717

Conflicts of interest: None with this paper

Financing: None received for this document

Received: 11 January 2017

Accepted: 30 March 2017

Correspondencia:

✉ jpachecoperu@yahoo.com

Citar como: Pacheco-Romero J. Introduction to the Preeclampsia Symposium. Rev Peru Ginecol Obstet. 2017;63(2):199-206.

Introduction to the Preeclampsia Symposium Introducción al Simposio sobre Preeclampsia

José Pacheco-Romero, MD, PhD, MSc, FACOG^{1,2,3,4,5}

During the past two decades, no major advances have been done on the origins of preeclampsia. We know that hypertensive disorders complicate about 5-10% of all pregnancies⁽¹⁾ –apparently more in Peru⁽²⁾. Complications related to preeclampsia include preterm birth, maternal morbidity and mortality, and long-term risk of maternal cardiovascular disease and metabolic disease in both mother and child⁽³⁾. In developing countries, among already known socioeconomic and cultural reasons, variations in management account for comparatively higher morbimortality rates, despite not being often based on current evidence. We have proof that ancient civilizations of China, Egypt and India have recognized and described preeclampsia as well as the bleak maternal and fetal prognosis it portends⁽⁴⁾.

DEFINITIONS

Preeclampsia is currently defined by The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) as a pregnancy-specific hypertensive disease with multisystem involvement. It usually occurs after 20 weeks of gestation, most often near term, and can be superimposed on another hypertensive disorder⁽³⁾.

However, some women present hypertension and multisystemic signs usually indicating disease severity in the absence of proteinuria, and the latest ACOG Guidelines for Hypertension in Pregnancy states the task force has eliminated the

En las últimas dos décadas no ha habido grandes avances en el conocimiento de los orígenes de la preeclampsia. Sabemos que los trastornos hipertensivos complican aproximadamente 5 a 10% de los embarazos⁽¹⁾ – aparentemente más en el Perú⁽²⁾. Son complicaciones relacionadas con la preeclampsia el nacimiento pretérmino, la morbimortalidad materna y el riesgo a largo plazo de enfermedad cardiovascular materna y la enfermedad metabólica, tanto en la madre como en el niño⁽³⁾. En los países en desarrollo, las variaciones en el manejo de la enfermedad, a menudo no basadas en las evidencias actuales, conducirían a una morbimortalidad comparativamente mayor⁽⁴⁾, junto con las conocidas razones socioeconómicas y culturales en estas regiones. Existen evidencias de que las civilizaciones antiguas de China, Egipto y la India han conocido y descrito la preeclampsia, así como presagiaban el sombrío pronóstico materno fetal⁽⁴⁾.

DEFINICIONES

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) define actualmente la preeclampsia como una enfermedad hipertensiva específica del embarazo con compromiso multisistémico. Se presenta generalmente después de las 20 semanas de gestación, más cerca del término, y se puede superponer a otro trastorno hipertensivo⁽³⁾.

Pero algunas mujeres presentan la hipertensión y signos multisistémicos que generalmente señalan la



dependence on proteinuria for the diagnosis of preeclampsia. In the absence of proteinuria, preeclampsia is diagnosed as hypertension in association with thrombocytopenia (platelet count less than 100 000/ μ L), impaired liver function (elevated blood levels of liver transaminases to twice the normal concentration), the new development of renal insufficiency (elevated serum creatinine greater than 1.1 mg/dL or a doubling of serum creatinine in the absence of other renal disease), pulmonary edema, or new-onset cerebral or visual disturbances⁽³⁾. This means that preeclampsia may be associated with other symptomatology aside from proteinuria, including visual disturbances, headache, epigastric pain, and the rapid and unexpected development of the disease. Nevertheless, we are aware that many women do not present hypertension defined as blood pressure >140/90 mmHg, but they have slight increases of their basal blood pressure to 120-130/85 mmHg and suddenly develop eclampsia or HELLP syndrome.

Eclampsia is defined as the presence of new-onset grand mal seizures in a woman with preeclampsia, before, during or after labor. The brain injury in eclampsia is associated with cerebral edema and characteristic white matter changes of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, which is similar to findings noted in hypertensive encephalopathy and with cytotoxic immunosuppressive therapies⁽⁵⁾. In formerly preeclamptic women and about 5 years elapsed time since pregnancy, cerebral magnetic resonance imaging scans reveal cerebral white matter lesions more often and of greater severity⁽⁶⁾. Furthermore, recently, a small case-control study by European researchers shed new light on the long-term cerebral impact that preeclampsia has on mothers. The data from magnetic resonance imaging (MRI) of the brain suggested that changes to cerebral white and gray matter do not end with delivery. A history of preeclampsia was associated with temporal lobe white matter changes and reduced cortical volume in young women, which was out of proportion to their classic cardiovascular risk profile. The severity of changes was proportional to time since pregnancy, which would be consistent with continued accumulation of damage after pregnancy⁽⁷⁾.

The severe preeclampsia variant HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) occurs in ~20% of women with se-

veridad de la enfermedad en ausencia de la proteinuria, y las últimas guías para la hipertensión en el embarazo de ACOG establecen que el comité de trabajo ha eliminado la dependencia del diagnóstico de preeclampsia en la proteinuria. En ausencia de proteinuria, la preeclampsia se diagnostica como hipertensión asociada a trombocitopenia (cuenta de plaquetas menor de 100 000/ μ L), disfunción hepática (niveles elevados dos veces la concentración normal de las transaminasas hepáticas en sangre), aparición de insuficiencia renal (creatinina elevada en sangre mayor de 1,1 mg/dL o el doble de creatinina sanguínea en ausencia de otra enfermedad renal), edema pulmonar o trastornos cerebrales o visuales *de novo*⁽³⁾. Esto significa que la preeclampsia se puede asociar -sin proteinuria- con sintomatología como trastornos visuales, cefalea, dolor epigástrico, y el desarrollo rápido e inesperado de la enfermedad. Somos conscientes sin embargo de que muchas mujeres no presentan la hipertensión definida como presión arterial > 140/90 mmHg, pero que pueden tener solo aumentos leves de la presión arterial base a 120-130/85 mmHg y desarrollan repentinamente eclampsia o síndrome HELLP.

La eclampsia se define como la presencia de convulsiones tipo epilépticas por primera vez en una mujer con preeclampsia, antes, durante o después del parto. La lesión cerebral en la eclampsia se asocia al edema cerebral y a los cambios característicos de la sustancia blanca -síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible-, que es similar a los hallazgos que se notan en la encefalopatía hipertensiva y con las terapias citotóxicas inmunosupresoras⁽⁵⁾. En las mujeres que sufrieron de preeclampsia, alrededor de 5 años después del embarazo, las imágenes de resonancia magnética cerebral muestran con más frecuencia y más severidad lesiones de la sustancia blanca⁽⁶⁾. Y, recientemente, un pequeño estudio de control de casos realizado por investigadores europeos brinda una nueva luz sobre el impacto a largo plazo que la preeclampsia tiene sobre el cerebro de las madres. Los hallazgos sugieren que las modificaciones de la materia cerebral blanca y gris no terminan con el parto, sino que luego aparecen en la resonancia modificaciones de la sustancia blanca del lóbulo temporal y disminución del volumen cortical en mujeres jóvenes, fuera de proporción del perfil de riesgo cardiovascular clásico. La severidad de las modificaciones es proporcional al tiempo



vere preeclampsia⁽⁸⁾. It is considered severe due to the liver involvement, and also for the disorder of the coagulation system.

ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF PREECLAMPSIA

Despite considerable research, the etiology and physiopathology of preeclampsia remain elusive. Both hypertension and proteinuria implicate the endothelium as the target of the disease. The hypertension of preeclampsia is characterized by peripheral vasoconstriction and decreased arterial compliance⁽⁹⁾.

Regarding preeclampsia, complex pathophysiological pathways and mechanisms have been described in association with genetic and immunologic factors. These are closely intertwined and appear to be triggered by the presence of the placental tissue. Women with hydatidiform mole present preeclampsia in the absence of fetus. Placental studies consistently show aberrant uterovascular development of the placental bed. There is a failure of trophoblastic invasion of the myometrium and the spiral arteries result responsive to vasoactive substances⁽⁴⁾. Systemic inflammatory reaction, activation of leucocytes and platelets further increase the inflammation, release free radicals and cause vascular endothelial damage and vascular dysfunction⁽¹⁰⁾. Vascular endothelial dysfunction in preeclampsia is related to the loss of the angiogenic vascular endothelial growth factor (VEGF) mediated by the elevated levels of the antiangiogenic fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), a potent VEGF inhibitor, and endoglin. Vascular endothelial dysfunction seems to be generalized and would cause increased capillary permeability and edema. This would result in cerebral hypoxia and eclamptic seizures, liver periportal necrosis and parenchymal damage, giving rise to elevated enzymes and hemolysis, proteinuria, and compromise of various organs. Autopsy findings in eclamptic patients support the model of cerebral edema, ischemia, fibrinoid necrosis and encephalopathy⁽¹¹⁾.

Also, in women with hypertensive disorders of pregnancy, an association between fetal congenital heart defects and maternal risk of hypertensive disorders of pregnancy in all pregnancies has been found⁽¹²⁾.

desde el embarazo, lo que sería consistente con acumulación continuada del daño después del embarazo⁽⁷⁾.

El síndrome HELLP, variante de severidad de la preeclampsia (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia) ocurre en ~20% de las mujeres con preeclampsia severa⁽⁸⁾, y se la conoce no solo por el compromiso del hígado, sino también para la alteración del sistema de la coagulación.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

A pesar de investigación considerable, la etiología y la fisiopatología de la preeclampsia siguen siendo elusivas. La hipertensión y la proteinuria implican al endotelio como el blanco de la enfermedad. La hipertensión de la preeclampsia se caracteriza por vasoconstricción periférica y disminución de la elasticidad arterial⁽⁹⁾.

En la preeclampsia se ha descrito vías y mecanismos fisiopatológicos complejos asociados a factores genéticos e inmunológicos. Estos están estrechamente entrelazados y parecen ser desencadenados por la presencia del tejido placentario. Las mujeres con mola hidatidiforme presentan preeclampsia en ausencia de un feto. Los estudios de la placenta demuestran consistentemente el desarrollo uterovascular aberrante del lecho placentario. Existe falla de la invasión del trofoblasto al miometrio y las arterias espirales responden a sustancias vasoactivas⁽⁴⁾. La reacción inflamatoria sistémica y la activación de leucocitos y plaquetas aumentan aún más la inflamación, liberan radicales libres y causan daño endotelial y disfunción vascular⁽¹⁰⁾. La disfunción endotelial vascular en la preeclampsia se relaciona con la pérdida del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína angiogénica, mediada por los niveles elevados de la antiangiogénica tirosina quinasa parecida a fms 1 (sFlt-1), un potente inhibidor de VEGF, y por la endogлина. La disfunción endotelial vascular parece ser generalizada y causaría la permeabilidad y el edema capilar crecientes que resultan en hipoxia cerebral y convulsiones de la eclampsia, necrosis periportal del hígado y daño parenquimal, que ocasionan aumento de las enzimas hepáticas y hemólisis, proteinuria y compromiso de diversos órganos. Los resultados de la autopsia en pacientes eclámpticas apoyan el modelo del edema cerebral, necrosis fibrinoide isquémica y encefalopatía⁽¹¹⁾.



CLINICAL ASPECTS

Early-onset of preeclampsia is associated with great risk for the mother and infant in this pregnancy and in the future⁽¹³⁻¹⁵⁾. This is why we need to identify early this disease, via more intensive surveillance or the implementation of preventive therapies to reduce the risk of severe disease⁽¹⁾.

An important aspect to have in mind is that preeclampsia is a dynamic process. A diagnosis like "mild preeclampsia" (which is discouraged) applies only momentarily because preeclampsia by nature is progressive by nature, although at different rates⁽¹⁾.

Complications affecting the developing fetus include prematurity, intrauterine fetal growth restriction, oligohydramnios, bronchopulmonary dysplasia, and increased risk of perinatal death⁽¹⁶⁾. Genetic factors are at least partially responsible, because both a maternal and a paternal family history of the disease predispose to preeclampsia⁽¹⁷⁾.

DIAGNOSIS

Since we still do not have early predictors for the development of preeclampsia, anamnesis would be still one of the most important considerations in prenatal care. Related questions are included in Table 1. The United States Preventive Services Task Force (USPSTF) states that preeclampsia is associated with high blood pressure in preg-

TABLE 1. CLINICAL RISK FACTORS FOR PREECLAMPSIA. *

- Primiparity
- Previous preeclamptic pregnancy
- Chronic hypertension, chronic renal disease, or both
- History of thrombophilia
- Multifetal pregnancy; triplet gestation has a greater risk than twin pregnancy
- In vitro fertilization
- First-degree relative with a medical history of preeclampsia
- Cardiovascular risk factors
- Type I diabetes mellitus or type II diabetes mellitus
- Obesity
- Systemic lupus erythematosus
- Advanced maternal age (older than 40 years)

* Modified from the American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013⁽¹⁾.

Y se ha encontrado asociación entre los defectos congénitos cardíacos del feto y el riesgo materno de trastornos hipertensivos del embarazo en el mismo embarazo y en otros embarazos en mujeres con alteraciones hipertensivas del embarazo⁽¹²⁾.

ASPECTOS CLÍNICOS

El inicio precoz de la preeclampsia se asocia con gran riesgo para la madre y el lactante, tanto durante el embarazo como en el futuro⁽¹³⁻¹⁵⁾. Esta es la razón de identificar tempranamente la enfermedad, para realizar una vigilancia más intensiva o aplicar las terapias preventivas que puedan reducir el riesgo de enfermedad severa⁽¹⁾.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que la preeclampsia es un proceso dinámico, y el diagnóstico de 'preeclampsia leve' (término cuyo empleo debe desalentarse) solo se aplica en el momento en que se establece el diagnóstico, porque la preeclampsia por naturaleza es progresiva, aunque a diferente velocidad⁽¹⁾. Las complicaciones que afectan al feto en desarrollo incluyen la prematuridad, la restricción del crecimiento fetal intrauterino, oligohidramnios, displasia broncopulmonar y aumento del riesgo de muerte perinatal⁽¹⁶⁾. Los factores genéticos son por lo menos parcialmente responsables, porque tanto la historia familiar materna o paterna de la enfermedad predisponen a la preeclampsia⁽¹⁷⁾.

DIAGNÓSTICO

Como todavía no tenemos predictores tempranos para el desarrollo de la preeclampsia, la anamnesis es una de las consideraciones más importantes en el cuidado prenatal, y las preguntas relacionadas se muestran en la tabla 1. El grupo de trabajo de los servicios de prevención de los Estados Unidos (USPSTF) declara que la preeclampsia está asociada con hipertensión arterial en mujeres embarazadas y recomienda la detección de la preeclampsia con mediciones de la presión arterial durante todo el embarazo en las pacientes sin un diagnóstico reciente y que no tienen signos o síntomas de la afección⁽¹⁸⁾.

Los estudios también han encontrado asociación entre las complicaciones hipertensivas y el índice de masa corporal materno, la edad, presión arterial precoz en el embarazo, historia mé-



nant women and recommends screening for preeclampsia via blood pressure measurements throughout pregnancy for patients without a recent diagnosis and who have no signs or symptoms of the condition⁽¹⁸⁾.

Studies have also found associations between hypertensive complications and maternal body mass index, age, early pregnancy blood pressure, medical history, and biophysical markers such as pregnancy-associated protein A, placental growth factor, and uterine artery Doppler velocimetry⁽¹⁾. Alterations in a number of circulating antiangiogenic proteins (soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin) and proangiogenic proteins (placenta growth factor (PIGR) and vascular endothelial growth factor (VEGF)) have been evaluated as potential biomarkers for use in preeclampsia⁽¹⁷⁾.

However, we should not expect hypertension and/or proteinuria if we are facing a pregnant woman with a personal or family history of preeclampsia/hypertension complaining of headaches or scotomas/tinnitus, or pain in the right hypochondrium or epigastrium. The clinical diagnosis must be considered before the appearance of the grievous manifestations of preeclampsia. By then, it may be too late to save the life of the mother or the baby.

PREVENTIVE MEASURES

Since preeclampsia symptoms appear in the second half of pregnancy, early detection in order to assume preventive measures is still in study with no randomized controlled trials of preventive therapy for women with elevated risk of preeclampsia. It has not been possible to predict the disease by using a single factor, so various combinations of factors have been considered as the best approach for prediction. A meta-analysis of studies of low-dose aspirin before 16 weeks gestation showed a significantly reduced risk of severe preeclampsia, and fetal growth restriction⁽¹⁹⁾. Nevertheless, subjects in this study were mostly identified by clinical risk factors rather than biophysical tests⁽³⁾. Another study of low dose aspirin/placebo treatment at or before 16 weeks of gestation identified 7 941 citations but only five trials of 556 women fulfilled the inclusion criteria. When compared to controls, aspirin initiated ≤ 16 weeks of gestation was associated with a major reduction of

TABLA I. FACTORES CLÍNICOS DE RIESGO PARA PREECLAMPSIA *

- Primiparidad
- Embarazo previo con preeclampsia
- Hipertensión crónica, enfermedad renal crónica, o ambas
- Historia de trombofilia
- Embarazo multifetal; la gestación triple es un riesgo mayor que el embarazo gemelar
- Fertilización *in vitro*
- Pariente de primer grado con historia médica de preeclampsia
- Factores de riesgo cardiovascular
- Diabetes mellitus tipo I o tipo II
- Obesidad
- Lupus eritematoso sistémico
- Edad materna avanzada (mayor de 40 años)

* Modificado del artículo del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. *Hypertension in pregnancy*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013⁽¹⁾.

dica y marcadores biofísicos como la proteína A asociada al embarazo, el factor de crecimiento placentario y la flujometría Doppler de la arteria uterina⁽¹⁾. Se ha determinado alteraciones en una serie de proteínas antiangiogénicas circulantes (tirosina quinasa soluble parecida a fms 1 (sFlt-1) y endoglina soluble) y proteínas proangiogénicas (factor de crecimiento de la placenta (PIGR) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)), siendo biomarcadores potenciales para su uso en la preeclampsia⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, no se debe esperar que haya hipertensión arterial y/o proteinuria, si estamos frente a una gestante con historia personal o familiar de preeclampsia/hipertensión y que se queja de dolor de cabeza o escotomas/tinnitus, y/o tiene dolor en hipocondrio derecho o epigastrio. La impresión diagnóstica debe adelantarse a la aparición del cuadro florido de la preeclampsia, cuando ya puede ser muy tarde para salvar la vida de la madre o del bebe.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

Como la sintomatología de la preeclampsia aparece en la segunda mitad del embarazo, aun se estudia su detección precoz mediante ensayos aleatorios controlados, con el fin de asumir un tratamiento preventivo en las mujeres con riesgo elevado. Como no ha sido posible predecir la enfermedad usando un solo factor, se ha considerado varias combinaciones de factores como el mejor enfoque para la predicción. Un metaa-



the risk of preterm preeclampsia (RR 0.11, 95% CI 0.04-0.33) but had no significant effect on term preeclampsia (RR 0.98, 95% CI 0.42-2.33)⁽²⁰⁾. The USPSTF recommends the use of low-dose aspirin (81 mg/d) as preventive medication after 12 weeks of gestation in women who are at high risk for preeclampsia⁽²¹⁾.

The intake of supplemental calcium (at least 1 g daily) since midpregnancy is associated with a modest reduction in rates of preeclampsia, and a more notable reduction in its severe manifestations, particularly among women at increased risk or with low dietary calcium intake. However, no report of randomized controlled trials of calcium supplementation commenced before pregnancy have been found⁽²²⁾.

PREECLAMPSIA UPDATE IN THIS ISSUE

In this issue of The Peruvian Journal of Gynecology and Obstetrics, we present several original papers and reviews from Peruvian and Venezuelan researchers. Two papers from Venezuela compared preeclamptic and healthy normotensive pregnant women and found significant differences in sexual hormones levels in the pre and post-partum, and significant differences in serum cholesterol concentrations in the second trimester, considering the latter could predict the development of preeclampsia in pregnant women.

In a study of 31 cases of subcapsular hepatic hematoma in HELLP syndrome in a large reference hospital in Lima, the incidence was 1 in 6 000 to 9 000 births. Liver packing was performed in 90% of patients, and in spite of surgical management as the only treatment, the mortality rate was similar to that reported in the literature. This study represents the largest series of cases published until now. And, in the analysis of acute renal injury in women with HELLP syndrome in the northern Peru at 2 750 meters above sea level, the incidence of HELLP syndrome was 2% (71 cases in 3 411 deliveries); 94% had the severe stage of HELLP syndrome and acute renal injury, and patients presented lower platelets and hemoglobin and higher bilirubin and hematuria. Hemodialysis was necessary and overall in hospital mortality was 11.6%.

The interesting Symposium Update on Preeclampsia includes review papers related to

nálisis de los estudios de aspirina de dosis bajas antes de las 16 semanas de gestación mostró la reducción significativa de la preeclampsia severa y de la restricción del crecimiento fetal⁽¹⁹⁾. Sin embargo, las pacientes en este estudio fueron identificadas principalmente por factores de riesgo clínico más que por pruebas biofísicas⁽³⁾. Otro estudio del tratamiento con dosis bajas de aspirina/placebo en o antes de la semana 16 de gestación identificó 7 941 citaciones, pero solo cinco ensayos con 556 mujeres cumplieron los criterios de inclusión. En comparación con los controles, la aspirina iniciada ≤ 16 semanas de gestación se asoció con una importante reducción del riesgo de preeclampsia pretérmino (RR 0,11, IC95% 0,04 a 0,33), pero sin efecto significativo en la preeclampsia a término (RR 0,98, IC95% 0,42 a 2,33)⁽²⁰⁾. La USPSTF recomienda el empleo de la aspirina a dosis bajas (81 mg/d) como medicación preventiva después de las 12 semanas de gestación en las gestantes con riesgo alto de preeclampsia⁽²¹⁾.

El calcio suplementario, por lo menos 1 g diariamente, administrado desde la mitad del embarazo se asocia a reducción modesta en las tasas de preeclampsia, más notable en sus manifestaciones severas, particularmente en mujeres con riesgo o con ingesta dietética baja en calcio. Sin embargo, no se ha encontrado ensayos controlados aleatorios sobre la suplementación con calcio desde antes del embarazo⁽²²⁾.

ARTÍCULOS SOBRE LA PREECLAMPSIA EN EL PRESENTE NÚMERO DE LA RPGO

En esta edición de la Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia se presenta varios artículos originales y de revisión de investigadores peruanos y venezolanos. Las contribuciones de Venezuela compararon gestantes preeclámpticas y normotensas sanas y encontraron diferencias significativas en los niveles de hormonas sexuales en el pre y posparto. También hubo diferencias significativas en las concentraciones de colesterol sérico en el segundo trimestre, considerando que este pudiera predecir el desarrollo de la preeclampsia en mujeres embarazadas.

En un estudio en 31 casos de hematoma hepático subcapsular en síndrome de HELLP en un importante hospital de referencia de Lima, la incidencia fue 1 en 6 000 a 9 000 nacimientos. El empaquetamiento con gasas del hígado fue realizado



genes involved in inflammatory and vascular mechanisms, endothelial progenitor cells in normal pregnancy and preeclampsia, placental exosomes and preeclampsia, clinical, biophysical and biochemical markers for preeclampsia prediction, and magnesium sulfate and brain in preeclampsia.

And, related to the Symposium, a series of cases on cerebral hemorrhage in preeclampsia is presented. This topic is currently receiving special attention because of the severity of this disorder in the present and future of the preeclamptic mother.

We are sure you will enjoy reading each of these original papers and reviews referred to one of the most mysterious and enthralling themes in medicine, a pain in the neck for gynecologists and obstetricians.

REFERENCES

1. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion Number 638, September 2015. <http://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co638.pdf?dmc=1&ts=20170410T0120339092>.
2. Pacheco J. Preeclampsia/eclampsia: Reto para el ginecoobstetra. *Acta Med Peru.* 2006;23(2):100-11.
3. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy. <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>.
4. Jido TA, Yakasai IA. Preeclampsia: A review of the evidence. *Ann Afr Med* 2013;12:75-85. DOI: 10.4103/1596-3519.112395. <http://www.annals-afrmed.org/article.asp?issn=1596-3519;year=2013;volume=12;issue=2;spage=75;epage=85;aulast=Jido>.
5. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996;334:494-500.
6. Aukes AM, De Groot JC, Wiegman MJ, Aarnoudse JG, Sanwkarja GS, Zeeman GG. Long-term cerebral imaging after pre-eclampsia. *BJOG.* 2012;119(9):1117-22. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03406.x.
7. Siepmann T, Boardman H, Bilderbeck A, Griffanti L, Kenworthy Y, Zwagwe C, et al. Long-term cerebral white and gray matter changes after preeclampsia. *Neurology.* 2017;77:1-9. Published Ahead of Print on February 24, 2017 as 10.1212/WNL.0000000000003765.
8. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1000-06.
9. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. *Circulation.*

en 90% de las pacientes y, a pesar de emplear solo el manejo quirúrgico como tratamiento, la tasa de mortalidad fue similar a la de la literatura. Este estudio representa la serie de casos más amplia publicada hasta el momento. Y el estudio de lesión renal aguda en mujeres con síndrome HELLP en el norte del Perú, a 2 750 metros sobre nivel del mar, la incidencia del síndrome HELLP fue 2% (71 casos en 3 411 partos); el 94% sufría el estadio severo del síndrome HELLP con injuria renal aguda. Las pacientes mostraron plaquetas y hemoglobina más bajas, bilirrubina más alta y hematuria. La hemodialis fue necesaria y la mortalidad hospitalaria general fue 11,6%.

El interesante Simposio Preeclampsia: Actualización que continúa, incluye artículos relacionados con los genes implicados en los mecanismos inflamatorios y vasculares, las células progenitoras endoteliales en el embarazo normal y la preeclampsia, los exosomas placentarios y la preeclampsia, marcadores clínicos, biofísicos y bioquímicos en la predicción de la preeclampsia, y sulfato de magnesio y cerebro en la preeclampsia.

Y, relacionado al simposio, se presenta una serie de casos sobre hemorragia cerebral en la preeclampsia, un tema al que hoy se le da una atención especial por la gravedad que significa en el presente y futuro de la madre preecláptica.

Estamos seguros de que nuestros lectores disfrutarán la lectura de cada uno de estos estudios y revisiones referidas a uno de los temas más misteriosos y cautivadores en medicina, un dolor de cabeza para los ginecólogos obstetras.



- 2011;123:2856-69. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127>.
10. Karthikeyan VJ, Lip GY. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011 Jun 1;3:1100-8.
 11. Ross MG, Meyer BA. Eclampsia. *Emedicine Article* 253960. 2011:1-13.
 12. Boyd HA, Basit S, Behrens I, Leirgul E, Bundgaard H, Wohlfahrt J, Melbye M, Øyen N. Association between fetal congenital heart defects and maternal risk of hypertensive disorders of pregnancy in the same pregnancy and across pregnancies. *Circulation*. 2017 Apr 19. pii: CIRCULATIONAHA.116.024600. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024600. [Epub ahead of print].
 13. Christensen M, Kronborg CS, Eldrup N, Rossen NB, Knudsen UB. Preeclampsia and cardiovascular disease risk assessment - Do arterial stiffness and atherosclerosis uncover increased risk ten years after delivery? *Pregnancy Hypertens*. 2016 Apr;6(2):110-4. doi: 10.1016/j.preghy.2016.04.001.
 14. Oudejans C, Poutsma A, Michel O, Mulders J, Visser A, van Dijk M, Nauta T, Bokslag A, Paulus W, de Haas A, Koolwijk P, de Groot CJ. Genome-wide identification of epigenetic hotspots potentially related to cardiovascular risk in adult women after a complicated pregnancy. *PLoS One*. 2016 Feb 12;11(2):e0148313. doi: 10.1371/journal.pone.0148313.
 15. Alsnes IV, Vatten LJ, Fraser A, Bjørngaard JH, Rich-Edwards J, Romundstad PR, Åsvold BO. Hypertension in pregnancy and offspring cardiovascular risk in young adulthood: prospective and sibling studies in the hunt study (nord-trøndelag health study) in norway. *Hypertension*. 2017 Apr;69(4):591-598. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08414.
 16. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365:785-99.
 17. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of anti-angiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123:2856-69. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127.
 18. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Statement on USPSTF Draft Recommendations on Screening for Preeclampsia. <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Statements/2016/ACOG-Statement-on-USPSTF-Draft-Recommendations-on-Screening-for-Preeclampsia>.
 19. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116(2 Pt 1):402-14. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a.
 20. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, Ebrashy A, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(3):141-6. doi: 10.1159/000336662.
 21. U.S. Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement. Low-dose aspirin for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: preventive medication. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/low-dose-aspirin-use-for-the-prevention-of-morbidity-and-mortality-from-preeclampsia-preventive-medication>.
 22. von Dadelszen P, Firoz T, Donnay F, Gordon R, Hofmeyr GJ, Lalani S, Payne BA, Roberts JM, Teela KC, Vidler M, Sawchuck D, Magee LA. Preeclampsia in low and middle income countries-health services lessons learned from the PRE-EMPT (PRE-Eclampsia-Eclampsia Monitoring, Prevention and Treatment) project. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012 Oct;34(10):917-26.