

ARTÍCULO ORIGINAL

Riesgo aterogénico en la preeclampsia agravada lejos del termino y de aparición tardía

[Atherogenic risk in aggravated preeclampsia far from term and of late onset]

Juan Antonio Suarez Gonzalez¹ , Mario Gutierrez Machado¹ , Elizabeth Álvarez Guerra González² ,
Nélida Liduvina Sarasa Muñoz²

1) Hospital Provincial Universitario Gineco-Obstétrico Mariana Grajales, Santa Clara, Villa Clara, Cuba; 2) Hospital Provincial Universitario Gineco-Obstétrico Mariana Grajales, Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Resumen

Introducción: La preeclampsia-eclampsia es una de las principales causas de morbilidad materna y perinatal. **Objetivos:** Determinar el riesgo aterogénico en la preeclampsia precoz y tardía. **Método:** Estudio descriptivo de corte transversal en gestantes que ingresaron en el hospital materno con diagnóstico de preeclampsia agravada entre los años 2010 – 2019. La muestra quedó constituida por 506 mujeres, que se subdividieron en precoz (menos de 34 semanas) y tardía (con 34 y más). Se determinó riesgo aterogénico en el momento del diagnóstico de preeclampsia grave y se clasificó a las gestantes según riesgo cardio metabólico usando el método multivariante de clasificación: técnica de conglomerados en dos fases. Las variables utilizadas para el riesgo aterogénico fueron los índices de Castelli y proaterogénico a partir del cociente CT/CHDL. **Resultados:** Con predominio en edad fértil, con una media de 27,3 años, en la preeclampsia precoz la media resultó 30,6 semanas y en la preeclampsia tardía 37,6 semanas. En los antecedentes patológicos se encontró la multiparidad en 211 gestantes, seguido de la Hipertensión arterial crónica en 207. Del total de las 506 pacientes, 488 tienen un riesgo moderado y máximo (419 - 82,8%) máximo riesgo aterogénico y 69 (13,6%) riesgo moderado) con un marcado predominio en el grupo de preeclampsia de aparición tardía. **Conclusiones:** Pertenecen generalmente al grupo de edades reproductivas, la mayoría son multíparas, y la hipertensión arterial crónica es uno de los

antecedentes más frecuentes encontrados. El riesgo aterogénico máximo y moderado predominó en la mayoría de las mujeres con preeclampsia agravada sobre todo en la aparición tardía.

Autor corresponsal

Juan Antonio Suarez Gonzalez
juansuarezg@infomed.sld.cu

Palabras claves

riesgo aterogénico, embarazo, preeclampsia.

Key words

preeclampsia, atherogenic risk, pregnancy.

Fecha de Recibido

29 de oct de 2022

Fecha de Publicado

15 de mayo de 2023

Aspectos bioéticos

Los autores declaran que se obtuvo consentimiento informado de los participantes y aprobación por comité de bioética institucional: Hospital Universitario Ginecoobstétrico Mariana Grajales

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la realización de este trabajo.

Datos

La información cruda anonimizada se compartirá a solicitud por el autor corresponsal.

Reproducción

Artículo de acceso libre para uso académico personal e individual. Prohibida reproducción para otros usos o derivados.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia-eclampsia is one of the main causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. **Objectives:** To determine the atherogenic risk in early and late preeclampsia. **Methods:** Descriptive cross-sectional study of pregnant women admitted to the maternity hospital with a diagnosis of aggravated preeclampsia between 2010 and 2019. The sample consisted of 506 women, who were subdivided into early (less than 34 weeks) and late (34 weeks and older). Atherogenic risk was determined at the time of diagnosis of severe preeclampsia and the pregnant women were classified according to cardio-metabolic risk using the multivariate method of classification: two-stage clustering technique. The variables used for at-

herogenic risk were the Castelli and proatherogenic indices based on the TC/cHDL ratio. Results: Predominantly in fertile age, with a mean of 27.3 years, in early preeclampsia the mean was 30.6 weeks and in late preeclampsia 37.6 weeks. In the pathological history, multiparity was found in 211 pregnant women, followed by chronic arterial hypertension in 207. Of the total 506 patients, 488 had moderate and maximum risk (419 - 82.8%) maximum atherogenic risk and 69 (13.6%) moderate risk) with a marked predominance in the group of late onset preeclampsia. Conclusions: They generally belong to the reproductive age group, most are multiparous, and chronic arterial hypertension is one of the most frequent antecedents found. Maximum and moderate atherogenic risk predominated in most of the women with aggravated preeclampsia, especially in late onset.

Introducción

En 1984, el Dr. William Castelli señaló que una simple operación aritmética entre el colesterol total (CT) y el cHDL sería un excelente predictor de riesgo coronario, recomendando mantener un cociente CT/cHDL $< 4,5$ e iniciar alguna terapia hipolipemiente cuando dicho cociente fuese $\geq 4,5$. Este cálculo es conocido mundialmente como índice aterogénico (IA) o índice de Castelli y es el más empleado para medir resistencia a la insulina RA (Castelli 1984, Siniawski et al . 2011).

La disminución de la perfusión placentaria puede ser por adaptación del feto a la menor cantidad de nutrientes recibidos, lo que debe tenerse en cuenta al elegir medicamentos usados, así como un seguimiento meticuloso del feto y del recién nacido. El punto de convergencia de esta interacción es a nivel del estrés oxidativo [1-4].

El estrés oxidativo es producto de la aterosclerosis, basada en la patogenia de la enfermedad hipertensiva del embarazo, donde existe peroxidación de lípidos y activación de xantina oxidasas. Este papel aterogénico que guarda la preeclampsia con los cambios de lípidos, son importantes factores de riesgo para la aterosclerosis en mujeres con este padecimiento[5-7]. Existe una asociación positiva entre la constante elevación de triglicéridos en el embarazo y el riesgo de preeclampsia. Dado que la hipertrigliceridemia materna es una característica común del síndrome metabólico, los estudios de intervención son necesarios para determinar si la reducción de peso antes del embarazo y la modificación de la dieta pueden disminuir el riesgo de preeclampsia. Los niveles séricos de leptina durante esta afección están fuertemente asociados con el colesterol total, mientras que la asociación con otras variables es in-

significante. Con la gravedad de esta enfermedad cuando se eleva el nivel de leptina, el colesterol total también aumenta. Estos cambios pueden ser el resultado del estrés oxidativo y pueden contribuir a la aterogénesis y la patogénesis de la preeclampsia[8,9].

Los factores angiogénicos y los antagonistas circulantes prometen suministrar información sobre un síndrome poco comprendido. El papel de la endoglina soluble es el desarrollo de un fenotipo clínico más grave, que puede suministrar un marcador útil para predecir el desarrollo de la preeclampsia [10].

Todos estos marcadores son biomarcadores potencialmente útiles, y blancos terapéuticos para una enfermedad que aún se basa exclusivamente en parámetros clínicos para su diagnóstico, una vez que su aparición es irreversible. A pesar de los incontables esfuerzos y los numerosos estudios clínicos realizados durante años, el posible uso de las pruebas de detección con alta precisión predictiva, en pacientes con alto o bajo riesgo de preeclampsia, aún debe continuar investigándose[10-12].

En el tercer trimestre del embarazo el aumento de sFlt-1 en la placenta y la disminución de los niveles del factor de crecimiento están asociados con la preeclampsia, enfermedad especialmente grave. La evidencia es insuficiente para recomendar estos marcadores que se utilizan para la detección. Los estudios prospectivos con acertados criterios de diseño, que empleen exámenes de laboratorio rigurosos, son necesarios para determinar la utilidad clínica de estas pruebas[13].

Objetivos

Determinar el riesgo aterogénico en la preeclampsia agravada precoz y de aparición tardía.

Método

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en gestantes que ingresaron en hospital materno con diagnóstico de preeclampsia con signos de agravamiento entre los años 2010 - 2019; teniendo presentes los diferentes criterios para su diagnóstico, basados en las cifras elevadas de tensión arterial, los signos de agravamiento, las cifras elevadas de proteinuria, etc.

La muestra quedó constituida por las 506 mujeres que presentaron preeclampsia con signos de agravamiento durante el periodo antes señalado, considerándose para la misma los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios inclusión

Gestantes de la provincia que se atiendan en el hospital materno con edad gestacional mayor de 22 semanas y que presenten un diagnóstico de preeclampsia con signos de agravamiento durante el embarazo, parto y puerperio.

Gestantes que ingresaron en la maternidad de referencia con el diagnóstico de preeclampsia grave.

Otras pacientes que ingresaron indistintamente en otras salas del Hospital y durante el embarazo, el parto o el puerperio tuvieron el diagnóstico de preeclampsia grave

Criterios exclusión

Se excluyen aquellas que se atendieron en otro hospital de la provincia, aunque posteriormente ingresen en el materno provincial por el recién nacido ingresado en la Unidad de Terapia Neonatal. Se excluyen también las pacientes obstétricas que no deseen participar en la investigación así como aquellas en las que no se puede recoger la totalidad de variables imprescindibles para este estudio.

Criterios Éticos

Se tomó en consideración todos los criterios éticos tomados tanto de la paciente como de la investigación a partir de la solicitud de su consentimiento para participar en este estudio ya que se ha sometido a una entrevista respetando siempre su voluntad, así se garantiza que los resultados de estudio sean utilizados con fines únicamente científicos en la institución y para Ministerio de salud pública si lo considera pertinente. Se sometió al análisis del comité de ética de la investigación del Hospital Materno Mariana Grajales en Villa Clara, Cuba.

Procedimiento

Para la recogida de la información se confeccionó un formulario con las variables de interés que se obtuvieron por dicha encuesta, a través de la revisión de historias clínicas individuales, de entrevistas a las pacientes y de datos ofrecidos por el departamento de estadísticas del hospital.

Los datos tomados de la base de datos en EXCEL que proceden de los archivos del hospital materno fueron exportados a un fichero de datos en SPSS versión 20.0. Se crearon tablas y gráficos para mostrar la información resumida.

Se crearon tablas de distribución de frecuencias con valores absolutos (número de casos) y relativos (por cientos). Se determinó la media y desviación estándar en las variables que lo requerían para su presentación resumida.

Se hizo uso de la Prueba de Chi Cuadrado para bondad de ajuste con la hipótesis de equiprobabilidad de comportamiento de las categorías de las variables a las que se les analizó.

Para determinar la asociación o no entre una variable cuantitativa y una cualitativa se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney,

Para clasificar las gestantes según variables de riesgo cardiometabólico se empleó el método multivariante de clasificación: técnica de conglomerados en dos fases. Las

variables utilizadas para la clasificación de los grupos fueron los índices de Castelli y proaterogénico. Cuando las gestantes ingresan en el servicio de perinatales con diagnóstico de agravamiento y se les realizaron los complementarios al respecto para realizar la determinación del riesgo aterogénico con la aplicación del cociente CT/cHDL que es conocido como índice de Castelli y se interpreta según los valores obtenidos interpretándose como valores de referencia, existe un riesgo mínimo de aterosclerosis cuando obtenemos un índice de 3,5 o menos.

El riesgo pasa a ser moderado cuando los valores están entre 3,5 y 4,5 mientras que aquellos valores mayores de 4,5 suponen un riesgo máximo de aterosclerosis, es decir que hay un riesgo muy elevado de padecer algún tipo de enfermedad coronaria.

Los índices utilizados en el estudio, con similares objetivos, fueron:

•Índice de Castelli = Colesterol / HDLmmolL.

•Índice proaterogénico = LDLmmol_L / HDLmmolL

Resultados

En la Tabla No. 1 se muestran las características clínico epidemiológicas de las pacientes con preeclampsia agravada en hospital materno en el periodo del 2010 al 2019. La edad materna promedio resulto en $27,30 \pm 6,57$, con una edad gestacional en el momento del parto de $35,6 \pm 3,14$, donde la tensión arterial sistólica promedio de la muestra resultó en $137,9 \pm 16,41$ y la tensión arterial diastólica en $91,96 \pm 12,11$.

Entre los factores de riesgo se encontró la nuliparidad en 242 pacientes representando el 47,8%, el 39,6%, 200 mujeres tenían antecedentes familiares de preeclampsia y 136, el 26,9% refiere el antecedente de preeclampsia en embarazos anteriores. 207 tienen antecedentes de hipertensión arterial crónica (40,9%), 31 (6,1%) de diabetes mellitus y 16 (3,2%) son cardiopatas.

En la tabla se muestra el comportamiento del índice de masa corporal recogido en la atención prenatal a la capta-

ción del embarazo. Con un predominio de la obesidad en 198 pacientes (39,1%).

Si se suman las pacientes clasificadas como sobrepeso y obesas en la captación el 65,4% de las 506 mujeres que desarrollaron preeclampsia agravada comenzaron el embarazo con una desnutrición por exceso.

La Tabla No. 2 muestra el riesgo aterogénico presente en las pacientes que desarrollaron preeclampsia agravada teniendo en cuenta el indicador del índice de Castelli. Como puede apreciarse en la tabla del total de las 506 pacientes, 488 tienen un riesgo moderado y máximo [419 (82,8%) máximo riesgo aterogénico y 69 (13,6%) riesgo moderado] con un marcado predominio en el grupo de preeclampsia de aparición tardía. Sin embargo, los resultados no son significativos estadísticamente ($p=0,246$).

Cuando se analizan todas estas variables analíticas y se vinculan con los hallazgos antropométricos se pueden predecir los riesgos cardiometabólicos que tienen estas

Tabla 1. Características clínico epidemiológicas de las pacientes con preeclampsia agravada Villa Clara, 2010 al 2019.

Características clínico epidemiológicas			
Edad materna		27,30 ± 6,57	
Edad gestacional al parto		35,6 ± 3,14	
Tensión arterial sistólica		137,9 ± 16,41	
Tensión arterial diastólica		91,96 ± 12,11	
Nuliparidad		242 (47,8)	
Antecedentes familiares preeclampsia		200 (39,6)	
Preeclampsia embarazo anterior		136 (26,9)	
Antecedentes de Hipertensión arterial crónica		207 (40,9)	
Antecedentes de Diabetes mellitus		31 (6,1)	
Antecedentes de Cardiopatías		16 (3,2)	
Índice de masa corporal captación	Bajo peso		8 (1,6)
	Normo peso		167(33)
	Sobre peso		133(26,3)
	Obesidad	Clase I	138 (27,3)
		Clase II	48 (9,5)
		Clase III	12 (2,4)
Subtotal obesas		198 (39,1)	

Nota explicativa: Se utiliza la media y desviación estándar en caso de variables cuantitativas, y el número absoluto y porcentaje para las cualitativas

pacientes, por lo que en la Tabla No. 3 se muestra la distribución de las variables antropométricas y analíticas según la preeclampsia precoz y tardía. A las alteraciones del nivel lipídico se les añaden los valores de glicemia en mg/dL que muestra una elevación de los valores en la preeclampsia precoz 88,83 (15,87%) mientras en la preeclampsia tardía la media resulta en 85,27 (15,60%) para una significancia estadística ($p=0,031$).

Cuando se calculan los índices aterogénicos en el caso del índice de Castelli los valores medios en la preeclampsia precoz resultaron en 4,56 (0,43%) respecto a la preeclampsia tardía donde la media fue 4,50 (0,53%) con una $p=0,350$. En el caso del índice proaterogénico también resultó mayor el valor obtenido de la media en la preeclampsia precoz que en la tardía 2,89 (0,44%) vs. 2,78 (0,57%) con $p=0,152$.

Tabla 2. Riesgo aterogénico según índice de Castelli en gestantes con preeclampsia precoz vs tardía.

Riesgo aterogénico Índice Castelli	Tipo de preeclampsia No. (%)		Total
	Preeclampsia precoz	Preeclampsia tardía	
Mínimo riesgo aterogénico	1 (1)	17 (4,2)	18 (3,6)
Riesgo aterogénico moderado	12 (12)	57 (14,0)	69(13,6)
Máximo riesgo aterogénico	87(87)	332(81,8)	419 (82,8)
Total	100(19,8)	406(80,2)	506(100)

$\chi^2 = 2,801$ $p=0,246$

En la Tabla No. 4 con refuerzo en el Gráfico No. 1 se proponen dos conglomerados para agrupar la muestra según los índices aterogénicos de Castelli y el proaterogénico y a partir de estos, analizar su comportamiento en la preeclampsia agravada precoz y en la tardía.

El conglomerado se presenta con una medida de silueta de cohesión y separación clasificada como buena.

Quedando el primer conglomerado conformado con 229 gestantes con una media del índice de Castelli de 4,08 y una desviación estándar de 0,43 y una media del índice proaterogénico de 2,34 con una desviación estándar de 0,45 y un segundo conglomerado conformado por 277 pacientes con una media del índice de Castelli de 4,88 y una desviación estándar de 0,21 y una media del índice proaterogénico de 3,19 con una desviación estándar de 0,22.

Cuando se analiza el conglomerado combinado se obtuvo una media del índice de Castelli de 4,52 con una desviación estándar de 0,51 y una media del índice proaterogénico de 2,81 con una desviación estándar de 0,54. Según análisis estadístico se obtiene una $p=0,200$.

La relación de los conglomerados con el tipo de preeclampsia precoz y tardía se agrupan de los 100 casos de preeclampsia precoz el 59% en el conglomerado 2 y el 41% en el conglomerado 1 mientras que en el caso de la preeclampsia tardía el 53,7% de los 406 casos de preeclampsia tardía se agrupan en el conglomerado 2 y 46,3%

Tabla 3. Variables antropométricas y analíticas según preeclampsia.

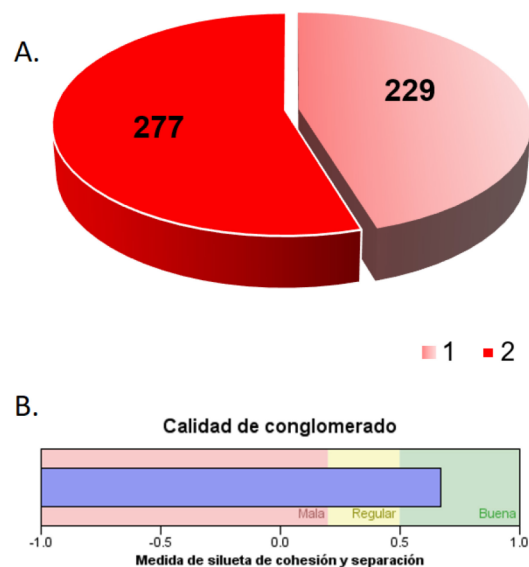
Variables antropométricas y analíticas	Tipo de preeclampsia Media (Desviación estándar)		p*
	Preeclampsia precoz	Preeclampsia tardía	
Colesterol mg/dL	211,41(32,83)	205,85 (38,65)	0,225
Triglicéridos mg/dL	153,94 (37,52)	159,68 (56,79)	0,914
Lipoproteínas baja densidad LDL	134,56 (28,54)	128,52 (34,40)	0,151
Lipoproteínas alta densidad HDL	45,84 (3,53)	45,25 (3,99)	0,187
Glicemia (mgs/dl)	88,83 (15,87)	85,27 (15,60)	0,031
IA Castelli	4,56 (0,43)	4,50 (0,53)	0,350
Índice proaterogénico	2,89 (0,44)	2,78 (0,57)	0,152

*Significación asociada al estadístico U de Mann-Whitney

Tabla 4. Descriptivos de las variables que permitieron clasificar la muestra en los conglomerados.

Conglomerado	Índice de Castelli		Índice proaterogénico	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
1 (n=229)	4,08	0,43	2,34	0,45
2 (n=277)	4,88	0,21	3,19	0,22
Combinados	4,52	0,51	2,81	0,54

Gráfico 1. Representación de la muestra en conglomerados.



en el conglomerado 1. Según la significación asociada al estadístico U de Mann-Whitney la preeclampsia precoz tiene una media de 8,69 con desviación estándar de 0,44 y la preeclampsia tardía con una media de 8,84 con una desviación estándar de 0,31 para una p menor de 0,001.

De forma general la preeclampsia agravada resultó con una media de 8,87 con una desviación estándar de 0,38.

Discusión

En el estudio se evidencian factores de riesgo cardiometabólicos en las mujeres con preeclampsia agravada. Sobre la obesidad varias investigaciones recientes han demostrado que la preeclampsia es proporcionalmente más frecuente en mujeres con aumento del índice de masa corporal [14,15].

La aterosclerosis es una enfermedad de origen multifactorial, con gran dependencia genético-familiar y susceptible de empeorar por el estilo de vida de las personas y la influencia del medio ambiente [4,16-20].

La relación entre colesterol total y Col-HDL (índice aterogénico) suministra más información sobre el riesgo cardiovascular de una persona, que solo la cifra de colesterol total. Los triglicéridos son grasas que suministran energía a los músculos; se ha demostrado que los niveles elevados de triglicéridos en sangre se hallan relacionados con un mayor riesgo cardiovascular, pero no todos los científicos concuerdan en que esta elevación independiente de otros factores de riesgo, constituye un factor de riesgo cardiovascular por sí mismo [20].

La preeclampsia es una de las más comunes y potencialmente mortales complicaciones del embarazo. Sus mecanismos etiopatológicos siguen siendo estudiados, sin embargo, se la ha asociado últimamente con criterios del síndrome metabólico (hipertensión arterial, resistencia a la insulina, dislipemia, hiperuricemia), habiéndose documentado secundariamente mayores concentraciones séricas de adhesinas proinflamatorias y factores protrombóticos que se mantienen hasta 20 años después del parto en mujeres con historia de preeclampsia; esto revelaría la presencia de factores de riesgo preexistentes para la enfermedad, además que la preeclampsia se convertiría en un “marcador” de posibles futuras enfermedades cardiovasculares y metabólicas en la mujer [18, 19, 20]. La presencia de preeclampsia se relaciona con el riesgo incrementado de enfermedades cardiovasculares con predominio de riesgos moderados, pero con una alerta en la incidencia de casos con riesgos altos y muy altos en mujeres gestantes.

La dislipidemia es un factor de riesgo aterogénico de importancia, y en conjunto constituyen un factor de riesgo para presentar preeclampsia [18,19]. El incremento del índice aterogénico aumenta la susceptibilidad a la aterogénesis en esta afección. La dislipidemia aparenta ser el punto de inicio de esta cadena de sucesos. El estudio del papel en la dislipidemia podría contribuir a la comprensión

de los mecanismos de disfunción endotelial en la preeclampsia [21,22].

El embarazo normal se acompaña de cambios fisiológicos, entre los cuales se incluyen el aumento de la volemia y del gasto cardíaco, tendencia a la hipercoagulabilidad y resistencia a la insulina después de la semana 20,[11, 22, 23]. sin embargo, estos pueden interactuar con factores de riesgo emergentes para desencadenar problemas de salud durante la gestación relacionados con fenómenos de tipo endocrino e inmunológico, con aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial y anormalidades en la regulación autonómica [24]. En la actualidad, la atención se ha centrado en los altos índices de masa corporal (IMC), en el síndrome metabólico (SM), en el incremento anormal de los niveles de insulina y la resistencia a la misma como fuertes predictores de riesgo cardiovascular en la mujer embarazada [25].

Conclusiones

Las pacientes con preeclampsia agravada en el periodo de estudio pertenecen generalmente al grupo de edades reproductivas entre 20 y 34 años de edad, la mayoría son multiparas, que comienzan el embarazo con sobrepeso y obesidad y la hipertensión arterial crónica es uno de los antecedentes más frecuentes encontrados. El elemento clínico más frecuentemente alterado resultó las cifras elevadas de tensión arterial. En la mayoría de las pacientes se utilizó sulfato de magnesio. Los signos de agravamiento materno resultaron el principal motivo de interrupción del embarazo y el parto distócico por operación cesárea predominó en la muestra.

El riesgo aterogénico máximo y moderado predominó en la mayoría de las mujeres con preeclampsia agravada sobre todo en la aparición tardía.

REFERENCIAS

- [1] Kumar N, Singh Kant A. Ácido úrico y calcio en suero materno como predictores de trastorno hipertensivo del embarazo: un estudio de casos y controles. *Taiwán J Obstet Gynecol*. 2019 Marzo; 58(2): p. 244-250. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.01.014.
- [2] Cabrera Rulova JD, Pereira Ponton MP, Ollague Armijos RB, Ponce Ventura MM. Factores de riesgo de preeclampsia. *Revista Científica de investigación actualización del mundo de las ciencias*. 2018 Abril; 3(2): p. 1012-1032 DOI: 10.26820/reciamuc/3.(2).abril.2019.1012-1032.
- [3] Rivera-Pírela R, Reyna Villasmil E, Mejía Montilla J, Santos Bolívar J, Torres Cepeda D, Reyna Villasmil Nea. Colesterol sérico en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2017 Abril; 63(2): p. 163-169.
- [4] Dathen Stumpf A, Vogel M, Jank A, Thiery J, Kiess W, Stephan H. Reference intervals of serum lipids in the second and third trimesters of pregnancy in a Caucasian cohort: the LIFE Child study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300, p. 1531-1539.
- [5] Wang J, Li Z, Lin L. Maternal lipid profiles in women with and without gestational diabetes mellitus. *Medicine Baltimore*. 2019; 98, p. e15320.
- [6] Rojas Pérez LA, Rojas Cruz LA, Villagómez Vega MD, Rojas Cruz AE, Rojas Cruz AE. Preeclampsia - eclampsia diagnóstico y tratamiento. *Revista Eugenio Espejo*. 2019 Julio - Diciembre; 13(2): p. 7991 DOI: <https://doi.org/10.37135/ee.004.07.09>.
- [7] Chimbo Oyaque CE, Mariño Tapia ME, Chimbo Oyaque TA, Caicedo Torres CE. Factores de riesgo y predictores de preeclampsia: una mirada al futuro. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2018 Mayo; 13(1).
- [8] Pereira Calvo J, Pereira Rodríguez Y, Quirós Figueroa L. Actualización en preeclampsia. *Revista Médica Sinergia*. 2020 Enero; 5(1): p. DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.340>.
- [9] Vázquez-Rodríguez JG, Isla-Arias , Xazny M. Correlación entre ácido úrico y creatinina sérica en pacientes embarazadas con preeclampsia severa. *Ginecología y obstetricia de México*. 2018 Septiembre; 86(9): p. 567-574.DOI: <https://doi.org/10.24245/gom>.
- [10] Fernández A, Castelli J, Hernández N, Soldatti L, Juan H. Embarazada con preeclampsia: ácido úrico como biomarcador precoz de gravedad. *Salud Militar*. 2017 Julio; 36(2): p. 6-13.
- [11] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111–88.

- [12] Raygor V, Khera A. New Recommendations and Revised Concepts in Recent Guidelines on the Management of Dyslipidemias to Prevent Cardiovascular Disease: the 2018 ACC/AHA and 2019 ESC/EAS Guidelines [Internet]. Vol. 22, Current Cardiology Reports. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-020-01331-z>
- [13] Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2497–505.
- [14] Suárez González JA, Gutiérrez Machado M. Caracterización del riesgo cardiometabólico en mujeres de edad mediana con antecedentes de preeclampsia en la última década. *CorSalud*. 2019 Enero-Marzo; 11(1):p. 30-36.
- [15] Kupfermich MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Eng J Med*. 2019; 340(1):9-13.
- [16] Toth P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease [Internet]. *Vascular Health and Risk Management*. 2016. p. 171. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/vhrm.s104369>
- [17] Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*. 2018 Oct 13;392(10155):1311–20.
- [18] Grundy SM, Stone NJ, for the Guideline Writing Committee for the 2018 Cholesterol Guidelines. 2018 Cholesterol Clinical Practice Guidelines: Synopsis of the 2018 American Heart Association/ American College of Cardiology/ Multisociety Cholesterol Guideline* [Internet]. Vol. 170, *Annals of Internal Medicine*. 2019. p. 779. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/m19-0365>
- [19] Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2019 May;13(3):374–92.
- [20] Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action [Internet]. Vol. 291, *Atherosclerosis*. 2019. p. 62–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis>.
- [21] Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application [Internet]. Vol. 57, *Journal of Lipid Research*. 2016. p. 526–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.r061648>
- [22] Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin Sci*. 2018 Jun 29;132(12):1243–52.
- [23] Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, Aldasoro M, Victor VM, Mauricio MD. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Jul 1;2019:8563845.
- [24] Asbaghi O, Fouladvand F, Ashtary-Larky D, Bagheri R, Choghakhori R, Wong A, et al. Effects of green tea supplementation on serum concentrations of adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Arch Physiol Biochem*. 2020 Nov 20;1–8.
- [25] Grundy SM, Stone NJ. 2018 American Heart Association/ American College of Cardiology Multisociety Guideline on the Management of Blood Cholesterol [Internet]. Vol. 4, *JAMA Cardiology*. 2019. p. 488. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0777>