

Utilidad de la microalbuminuria en la detección precoz de preeclampsia

Utility of microalbuminuria in the early detection of preeclampsia

Jessica Paola Guamán Cajilema, MD^{1,2}, Andrés Alexander Padilla Ortiz, MD³

¹Médico General. Hospital Básico de Yantzaza. Cantón Yantzaza. Provincia de Zamora Chinchipe. República del Ecuador.

²Médico General. Centro de Salud Los Encuentros. Cantón Yantzaza. Provincia de Zamora Chinchipe. República del Ecuador.

*Autora de Correspondencia: Jessica Paola Guamán Cajilema, MD. Hospital Básico de Yantzaza. Cantón Yantzaza. Provincia de Zamora Chinchipe. República del Ecuador. Teléfono: 0985215324; e-mail: p246825@hotmail.com

149

Resumen

Introducción: La preeclampsia es una patología del embarazo con consecuencias significativas para la madre y el feto, por lo que su detección y tratamiento precoz debe ser el objetivo en todas las pacientes. La microalbuminuria puede constituirse como una prueba de detección temprana de gran utilidad en la valoración complementaria de las gestantes.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio analítico, retrospectivo en una muestra de 107 historias clínicas de gestantes mayores de 20 semanas de gestación que iniciaron y culminaron su embarazo en el Hospital Enrique C. Sotomayor de la ciudad de Guayaquil. Las variables fueron expresadas en frecuencias y porcentajes. Se realizó un modelo de regresión logística para preeclampsia.

Resultados: La prevalencia de preeclampsia en el grupo de estudio fue del 38,3%. La microalbuminuria positiva fue del 44,9%. La microalbuminuria tiene una sensibilidad del 82,9% y especificidad del 78,7% para determinar preeclampsia. La preeclampsia mostró asociación con el grupo etario ($\chi^2=8,839$; $p=0,012$), nuliparidad ($\chi^2=14,102$; $p<0,001$), índice de masa corporal ($\chi^2=12,284$; $p=0,002$) y microalbuminuria ($\chi^2=38,940$; $p<0,001$). En el análisis multivariante la microalbuminuria fue la que tuvo mayor asociación para determinar la preeclampsia (OR: 15,02; IC95%: 4,17-54,10; $p<0,01$).

Conclusiones: La microalbuminuria es la prueba que mejor estima el desarrollo de preeclampsia, por lo que se sugiere medirla de manera rutinaria en la consulta prenatal, permitiendo junto con el buen examen físico la detección temprana de la preeclampsia y así reducir complicaciones materno-fetales.

Palabras Clave: preeclampsia, microalbuminuria, nuliparidad, obesidad materna, complicaciones materno-fetales.

Abstract

Introduction: Preeclampsia is a pathology of pregnancy with significant consequences for the mother and the fetus, so its detection and early treatment should be the objective in all patients. Microalbuminuria can be constituted as an early detection test of great utility in the complementary assessment of pregnant women.

Materials and Methods: A retrospective analytical study was conducted in a sample of 107 pregnant women older than 20 weeks of gestation that began and ended their pregnancy at the Enrique C. Sotomayor Hospital of Guayaquil. The variables were expressed in frequencies and percentages. A logistic regression model for preeclampsia was performed.

Results: The prevalence of preeclampsia in the study group was 38.3%. The positive microalbuminuria was 44.9%. Microalbuminuria has a sensitivity of 82.9% and specificity of 78.7% to determine preeclampsia. Preeclampsia showed association with the age group ($\chi^2=8.839$, $p=0.012$), nulliparity ($\chi^2=14.102$, $p<0.001$), body mass index ($\chi^2=12.284$, $p=0.002$) and microalbuminuria ($\chi^2=38.940$; $p<0.001$). In the multivariate analysis, microalbuminuria had the greatest association to determine preeclampsia (OR: 15.02, 95% CI: 4.17-54.10, $p<0.01$).

Conclusions: Microalbuminuria is the test that best estimates the development of preeclampsia, so it is suggested to measure it routinely in prenatal evaluation, allowing along with good physical examination for early detection of preeclampsia and thus reduce maternal-fetal complications.

Palabras Clave: preeclampsia, microalbuminuria, nulliparity, maternal obesity, maternofetal complications.

La preeclampsia es un trastorno específico del embarazo que tiene una prevalencia mundial de 5-8%. Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal a nivel mundial y representa entre 50.000 y 60.000 muertes al año, con predominio en los países de ingresos bajos y medianos. Es un trastorno multisistémico, sin embargo, su etiología, patogénesis y fisiopatología son poco conocidas. Recientemente se ha postulado que es una enfermedad en dos etapas con un desequilibrio entre factores angiogénicos y anti-angiogénicos, lo que explica la afectación de múltiples órganos maternos y de la circulación materno-placentaria con potenciales complicaciones en la resultante neonatal¹.

La preeclampsia se caracteriza por la presencia de cifras de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, medida en dos ocasiones con al menos cuatro horas de diferencia, y proteinuria mayor de 0,3 g por 24 horas o proteinuria de una o más cruces (+), detectada en la orina mediante el uso de tiras reactivas después de las 20 semanas de embarazo, o en ausencia de proteinuria con hipertensión de nueva aparición con cualquiera de los siguientes: trombocitopenia (recuento de plaquetas $<100.000/\mu\text{l}$), insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina $> 1,1$ mg/dl o duplicar la concentración sérica de creatinina en ausencia de otra enfermedad renal), alteración de la función hepática (concentraciones elevadas de transaminasas hepáticas a concentraciones dos veces normales), edema pulmonar o problemas cerebrales o visuales².

La microalbuminuria es un marcador asociado con una amplia gama de enfermedades renales, incluida la preeclampsia. La pérdida de proteínas por el riñón en la actualidad forma parte de los criterios diagnósticos de preeclampsia³. Por lo tanto la determinación de microalbuminuria mediante el análisis rutinario de orina en la consulta prenatal puede constituir una herramienta complementaria para la detección precoz de esta patología que permita su tratamiento eficaz y oportuno con el fin de reducir las tasas de eventos adversos relacionados con esta patología. Por este motivo se realizó el presente estudio en el Hospital Enrique C. Sotomayor de la ciudad de Guayaquil.

Diseño de Estudio

Se realizó un estudio analítico, retrospectivo, con muestreo aleatorio simple. El universo de estudio fueron 451 pacientes registradas por el servicio de estadística del Hospital Enrique C. Sotomayor, de la ciudad de Guayaquil-Ecuador, que iniciaron su control del embarazo en el área de consulta externa del año 2013-2014, que hayan cumplido los siguientes criterios de inclusión: embarazo mayor de 20 semanas de gestación, pacientes con prueba de microalbuminuria realizada en consulta prenatal, pacientes que hayan terminado su gestación en el Hospital Enrique C. Sotomayor. En base a este universo se obtuvo una muestra de 107 gestantes por medio de la fórmula que consideró un nivel de confianza del 95%, probabilidad a favor del 50%, probabilidad en contra del 50%, y un error muestral del 5%. En todo momento se mantuvo la confidencialidad de las historias clínicas seleccionadas y no se divulgó ningún dato personal de las gestantes estudiadas.

Evaluación de los individuos

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas considerando la edad, antecedentes patológicos, nuliparidad, índice de masa corporal, determinación de microalbuminuria por el hospital y el desarrollo o no de preeclampsia. El índice de masa corporal se calculó mediante la fórmula (Peso/Talla²) en base a los datos reflejados en la historia clínica⁴. La determinación de microalbuminuria se determinó mediante el uso de las tiras reactivas multistick en el uroanálisis durante la evaluación prenatal, siendo clasificadas como "microalbuminuria positiva" la presencia de una, dos o tres cruces, y "microalbuminuria negativa" la ausencia de cruces².

Se definió Preeclampsia leve como una Presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o Presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg en una mujer previamente normotensa, después de la semana 20 de gestación. Su verificación requirió por lo menos dos tomas con diferencia de seis horas entre cada una, con la paciente en reposo y en un lapso no mayor de siete días. O la presencia de Proteinuria ≥ 300 mg en una recolección de orina de 24 horas o ≥ 30 mg/dL en dos muestras de orina tomadas al azar, con diferencia de seis horas entre cada una, en un lapso no mayor de siete días. Se definió como preeclampsia severa la presencia de uno o más de los siguientes criterios: PAS ≥ 160 mmHg ó PAD ≥ 110 mmHg en, por lo menos, dos tomas con un mínimo de diferencia de seis horas entre cada una. Oliguria: diuresis <500 mL en 24 horas. Proteinuria ≥ 2 g en orina de 24 horas. Creatinina sérica $\geq 1,2$ mg/dL. Edema agudo pulmonar. Trastornos cerebrales severos persistentes o alteraciones visuales. Dolor en epigastrio o en cuadrante superior derecho del abdomen. Disfunción hepática (aspartato aminotransferasa ≥ 70 UI/L). Trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$). Coagulación intravascular diseminada. Restricción del crecimiento intrauterino debido a insuficiencia uteroplacentaria^{5,6}.

Análisis de Datos

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el paquete informático para Ciencias Sociales SPSS versión 15, para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL). Las variables fueron presentadas como frecuencias absolutas y relativas (porcentaje), la prueba de chi cuadrado (χ^2) fue empleada para determinar asociaciones. Se realizó un modelo de regresión logística para la estimación de odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%) para la presencia de preeclampsia, ajustado por: grupos etarios, nuliparidad, obesidad y microalbuminuria. Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

Características generales de la muestra

La muestra estuvo conformada por 107 gestantes mayores de 20 semanas, siendo la mayoría menor de 18 años con 47,7% seguido de 18 a 34 años con 36,4% y mayor o igual a 35 años 15,9%; el 55,1% fue nulipara y el antecedente patológico más frecuente fue la hipertensión arterial con 38,3%, seguido de la diabetes mellitus con 34,6%. Las mujeres fueron clasificadas principalmente como normopeso en el 48,6%, seguido de sobrepeso 40,2% y obesidad 11,2%. El 44,9% de las embarazadas tuvo una prueba de microalbuminuria positiva. La prevalencia de preeclampsia fue del 38,3% en las pacientes evaluadas, Tabla 1. Del total de pacientes que tuvo preeclampsia, el 63% ($n=26$) fue leve y el 37% ($n=15$) fue grave; de este último grupo el 80% ($n=12$) se complicó con eclampsia y el 20% ($n=3$) con síndrome de Hellp.

Tabla 1. Características generales de las gestantes. Maternidad Enrique C. Sotomayor. Guayaquil-Ecuador, 2013-2014.

	n	%
Grupos Etarios		
Menores de 18 años	51	47,7
18 a 34 años	39	36,4
Mayor o igual a 35 años	17	15,9
Nuliparidad		
Si	59	55,1
No	48	44,9
Antecedentes patológicos		
Hipertensión arterial	41	38,3
Diabetes mellitus	37	34,6
Nefropatía	15	14,0
Embarazo múltiple	6	5,6
Trastornos tiroideos	5	4,7
Lupus eritematoso sistémico	3	2,8
Índice de masa corporal		
Normopeso	52	48,6
Sobrepeso	43	40,2
Obesidad	12	11,2
Microalbuminuria		
Positiva	48	44,9
Negativa	59	55,1
Preeclampsia		
Si	41	38,3
No	66	61,7
Total	107	100,0

Preeclampsia y microalbuminuria

Se encontró que del total de las pacientes, el 31,8% tuvo microalbuminuria positiva y preeclampsia (verdaderos positivos), 13,5% microalbuminuria positiva y ausencia de preeclampsia (falso positivo); 6,5% microalbuminuria negativa y preeclampsia (falso negativo) y 48,6% microalbuminuria negativa y ausencia de preeclampsia (verdadero negativo), Tabla 2. En base a estos datos se obtuvo que la microalbuminuria para detectar preeclampsia tuvo sensibilidad: 82,9%; especificidad: 78,7%; valor predictivo positivo: 70,8%; valor predictivo negativo: 88,1%.

Tabla 2. Validación de la microalbuminuria para la determinación de preeclampsia. Maternidad Enrique C. Sotomayor. Guayaquil-Ecuador, 2013-2014.

Microalbuminuria	Preeclampsia				Total	
	Si		No		n	%
	n	%	n	%		
Positiva	34	31,8	14	13,1	48	44,9
Negativa	7	6,5	52	48,6	59	55,1
Total	41	38,3	66	61,7	107	100,0

Preeclampsia y factores asociados

La Tabla 3 muestra las asociaciones entre cada variable de estudio con la preeclampsia, donde se observa que el grupo etario mostró una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=8,839$; $p=0,012$), siendo las menores de 18 años las que presentaron mayor prevalencia de preeclampsia con 52,9%. Las mujeres nulíparas tuvieron una prevalencia de preeclampsia del 54,2% con una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=14,102$; $p<0,001$). El índice de masa corporal tuvo una asociación significativa ($\chi^2=12,284$; $p=0,002$) donde la obesidad presentó la mayor frecuencia de obesidad con 83,3%. Y la presencia de microalbuminuria positiva tuvo una prevalencia de preeclampsia del 70,8%, con una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=38,940$; $p<0,001$).

Tabla 3. Factores asociados a la preeclampsia. Maternidad Enrique C. Sotomayor. Guayaquil-Ecuador, 2013-2014.

	Preeclampsia				χ^2 (p)*
	Si		No		
	n	%	n	%	
Grupos Etarios					8,839 (0,012)
Menores de 18 años	27	52,9	24	47,1	
18 a 34 años	10	25,6	29	74,4	
Mayor o igual a 35 años	4	23,5	13	76,5	14,102 ($<0,001$)
Nuliparidad					
Si	32	54,2	27	45,8	
No	9	18,8	39	81,3	
Índice de masa corporal					12,284 (0,002)
Normopeso	15	28,8	37	71,2	
Sobrepeso	16	37,2	27	62,8	
Obesidad	10	83,3	2	16,7	
Microalbuminuria					38,940 ($<0,001$)
Positiva	34	70,8	14	29,2	
Negativa	7	11,9	52	88,1	
Total	41	38,3	66	61,7	

*Chi cuadrado. Asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

En la Tabla 4 se presenta el análisis multivariante, observándose que la variable que determina con mayor fuerza la preeclampsia es la presencia de microalbuminuria, con 15 veces mayor probabilidad de ocurrencia de preeclampsia comparado con la ausencia de preeclampsia (OR: 15,02; IC95%: 4,17-54,10; $p < 0,01$).

Tabla 4. Modelo de regresión logística de factores de riesgo para preeclampsia. Maternidad Enrique C. Sotomayor. Guayaquil-Ecuador, 2013-2014.

	Odds Ratio crudo (IC 95% ^a)	p^b	Odds Ratio ajustado* (IC 95% ^a)	p^b
Grupos Etarios (años)				
≥18 años	1,00	-	1,00	-
<18 años	3,37 (1,49 - 7,64)	<0,01	0,55 (0,12 - 2,57)	0,45
Nuliparidad				
No	1,00	-	1,00	-
Si	5,13 (2,11 - 12,47)	<0,01	2,26 (0,55 - 9,28)	0,25
Obesidad				
No	1,00	-	1,00	-
Si	10,32 (2,13 - 49,99)	<0,01	5,05 (0,80 - 31,93)	0,08
Microalbuminuria				
Negativa	1,00	-	1,00	-
Positiva	18,04 (6,60 - 49,28)	<0,01	15,02 (4,17 - 54,10)	<0,01

^a Intervalo de Confianza (95%), ^b Nivel de significancia. *Modelo ajustado por: grupos etarios, nuliparidad, obesidad y microalbuminuria.

Discusión

La preeclampsia es un trastorno multisistémico que complica el 3-8% de los embarazos en los países occidentales y constituye una importante fuente de morbilidad y mortalidad en todo el mundo⁷. En general, 10-15% de las muertes maternas están directamente relacionadas con la preeclampsia y eclampsia⁸. Algunos reportes apoyan la hipótesis de una etiología genética e inmunológica. El riesgo de preeclampsia es de 2 a 5 veces mayor en mujeres embarazadas con un historial materno de este trastorno. Dependiendo de la raza, la incidencia de preeclampsia oscila entre el 3-7% en nulíparas sanas y entre 1-3% en multíparas. Cabe destacar que la nuliparidad y una nueva pareja se han presentado como importantes factores de riesgo⁷.

La prevalencia de preeclampsia fue del 63%; siendo leve en el 63% y grave en el 37%, estos porcentajes están muy por encima de los porcentajes reportados a nivel mundial, describiéndose en una serie de estudios occidentales que la prevalencia es del 3-8%⁷, otros estudios han descrito cifras mundiales de 5-8%¹, por lo tanto estas diferencias pueden estar debidas a posibles sesgos producidos por el tipo de estudio retrospectivo que involucra a la selección

de las gestantes y sus criterios de inclusión, en donde se incluyeron los reportes con microalbuminuria determinada durante el control prenatal, lo cual pudo haber sido solicitada por el personal de salud como prueba rutinaria, o como sospecha de alteraciones en el embarazo como la preeclampsia, pudiendo aumentar de esta manera la prevalencia de esta patología en el grupo de estudio.

El 44,9% presentó microalbuminuria positiva, lo cual fue mayor al reportado por Jaimes y colaboradores en 75 gestantes de control prenatal del Consultorio Policlínico Miraflores de la Caja Nacional de Salud de la Paz, Bolivia, quienes determinaron una prevalencia de 11,2%⁹. Este hallazgo también puede explicar la elevada frecuencia de microalbuminuria en este grupo de estudio, por lo cual se amerita de un estudio epidemiológico en gestantes sanas de la localidad para evaluar el comportamiento de la microalbuminuria en las gestantes de la provincia del Guayas de la República del Ecuador.

La prueba de microalbuminuria tuvo una sensibilidad del 82,9% y especificidad del 78,7% para detectar preeclampsia. Lo cual demuestra una gran utilidad de la microalbuminuria como prueba de detección precoz de la preeclampsia, tal como fue descrito por Salako y colaboradores en su estudio realizado en 93 gestantes nigerianas, encontrando que la microalbuminuria tiene una sensibilidad de 88,9% y una especificidad de 67,9% para detectar preeclampsia, mencionándose como un buen predictor de esta patología; cabe destacar que este grupo de pacientes mostraron una prevalencia de microalbuminuria de 48,7%¹⁰, lo cual fue similar a nuestro estudio; este comportamiento puede ratificar que la determinación de la microalbuminuria no se lleva a cabo en todas las pacientes sino en grupos de sospecha clínica por parte del personal de salud, no obstante mantiene su buena utilidad como prueba de detección precoz de preeclampsia, la cual puede permanecer alterada después de 10 años de haber presentado esta patología¹¹.

Las gestantes menores de 18 años presentaron mayor prevalencia de preeclampsia con 52,9%; con una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=8,839$; $p=0,012$), de igual forma la obesidad presentó la mayor frecuencia de preeclampsia con 83,3% ($\chi^2=12,284$; $p=0,002$). Esto ha sido reportado previamente por diversos estudios como el de Aliyu y colaboradores, en un análisis de 290.807 gestantes pertenecientes al estado Florida, Estados Unidos durante el año de 2004-2007; en donde se pudo observar que la prevalencia de preeclampsia fue del 5,0% y el riesgo de padecerla aumentó a medida que se incrementó en el índice de masa corporal; evidenciándose además que las obesas y adolescentes tienen 4 veces más riesgo de presentar preeclampsia que aquellas con normopeso y con una edad entre 20-24 años (OR: 3,79; IC95%: 3,15-4,55).

Las mujeres nulíparas tuvieron una prevalencia de preeclampsia del 54,2% con una asociación estadísticamente

significativa ($\chi^2=14,102$; $p<0,001$). Este aspecto se ha reportado previamente donde se ha hecho mención que las mujeres nulíparas tienen alrededor de 3 veces más riesgo de incidencia de preeclampsia comparado a las mujeres con más de un parto (RR: 2,91; IC95%: 1,28-6,61)¹². Una de las teorías que ha sugerido este comportamiento hace referencia a que las nulíparas presentan niveles séricos más elevados de factores angiogénicos como la tirosin kinasa parecida a fms soluble (sFlt1, del inglés soluble fms like tyrosine kinase 1) comparado con las múltiparas, considerándose que tienen un rol patogénico en la preeclampsia como factores antiangiogénicos que provocan la disfunción microvascular¹³.

La presencia de microalbuminuria positiva tuvo una prevalencia de preeclampsia del 70,8%, con una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=38,940$; $p<0,001$), además fue el factor que mostró mayor asociación con la preeclampsia (OR: 15,02; IC95%: 4,17-54,10; $p<0,01$). Recientemente, en el año 2016, Sobh y colaboradores publicaron un estudio prospectivo llevado a cabo en 216 gestantes del Hospital El Aini en El Cairo, Egipto; de las cuales 50 presentaron microalbuminuria cuya proporción de desarrollo de preeclampsia fue significativamente mayor cuando se comparó con las gestantes sin microalbuminuria ($p<0,001$); describiendo que la prueba de microalbuminuria tiene una precisión para predecir preeclampsia en casi el 85% de los casos¹⁴.

Por esta razón, diversos investigadores afirman que la microalbuminuria se debe considerar como un factor de riesgo importante para el desarrollo de preeclampsia con alta sensibilidad y especificidad¹⁵. Concluyéndose que la prueba de microalbuminuria resulta de gran utilidad para la detección temprana de preeclampsia, por lo que esta concepción debe extrapolarse a la práctica clínica con el objetivo de identificar con mayor rapidez los casos de preeclampsia y garantizar un tratamiento eficaz y oportuno. Sugiriéndose posteriormente la evaluación de los programas que incorporen este test de manera rutinaria, a fin de demostrar el impacto a largo plazo que tiene esta prueba dentro del conjunto de herramientas de evaluación prenatal, para reducir la morbimortalidad y frecuencia de las complicaciones materno-fetales relacionadas a la preeclampsia.

Referencias

1. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr.* 18 de mayo de 2016;27(2):71-8.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* noviembre de 2013;122(5):1122-31.
3. Jayaballa M, Sood S, Alahakoon I, Padmanabhan S, Cheung NW, Lee V. Microalbuminuria is a predictor of adverse pregnancy outcomes including preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* octubre de 2015;5(4):303-7.
4. World Health Organization. The World Health Report 2003. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2003/en/>.
5. Sánchez-Rodríguez EN, Nava-Salazar S, Morán-Villota C, Romero-Arauz JF, Cerbón-Cervantes MA. Estado actual de la preeclampsia en México: de lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares. *Rev Invest Clin* 2010;62 (3):252-260.
6. ACOG Committee on Obstetric Practice. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin No 33. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-167.
7. Ayoubi. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag.* julio de 2011;467.
8. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* junio de 2009;33(3):130-7.
9. Burgos J, Alexandra G, Bernadet Burgos R, Jaimés Cadena M, Burgos Portillo I. Microalbuminuria: factor predictor de la función renal en mujeres gestantes. *Rev Médica Paz.* 2014;20(2):9-14.
10. Salako BL, Olayemi O, Odukogbe A-TA, Adedapo KS, Aimakhu CO, Alu FE, et al. Microalbuminuria in pregnancy as a predictor of preeclampsia and eclampsia. *West Afr J Med.* diciembre de 2003;22(4):295-300.
11. Sandvik MK, Hallan S, Svarstad E, Vikse BE. Preeclampsia and Prevalence of Microalbuminuria 10 Years Later. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 3 de julio de 2013;8(7):1126-34.
12. Kenny L, English F, McCarthy F. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control.* marzo de 2015;8:7-12.
13. Bdolah Y, Elchalal U, Natanson-Yaron S, Yechiam H, Bdolah-Abram T, Greenfield C, et al. Relationship between nulliparity and preeclampsia may be explained by altered circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1. *Hypertens Pregnancy.* mayo de 2014;33(2):250-9.
14. Sobh SM, Sanad SA, Abdelazeem HM, Alshhaby A. Microalbuminuria during midpregnancy in the prediction of preeclampsia: Evid Based Women's Health J. mayo de 2016;6(2):47-50.
15. Senna AHFA, Abonar EAEA (2017) Early Pregnancy Microalbuminuria as a Predictor of Pre-Eclampsia. *JFIV Reprod Med Genet* 5: 196.