

## REVISIÓN DE CONJUNTO

# Factores relacionados con el desarrollo de preeclampsia. Revisión de la bibliografía

**E. Curiel, M.A. Prieto y J. Mora**

Unidad de Cuidados Intensivos Maternales. Hospital Materno Infantil. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga. España.

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo relativamente común durante el embarazo, de presentación progresiva, su causa aún es desconocida y acarrea con frecuencia graves complicaciones maternas y perinatales.

La incidencia de esta patología es amplia ya que influyen numerosos aspectos como la localización geográfica, la raza, los factores nutricionales o inmunológicos, las comorbilidades, y hasta el clima húmedo y frío se ha relacionado con una mayor incidencia de mujeres afectadas. En muchos estudios se han utilizado estimaciones basadas en muestras hospitalarias, y por tanto sesgadas, lo que podría explicar las cifras utilizadas con relativa frecuencia de hasta el 5-10%. Se estima que alrededor del 7% de los embarazos desarrollarán una preeclampsia<sup>1</sup>, aunque ésta puede ser mayor en entornos socioeconómicos más desfavorecidos y en países donde hay más prevalencia de enfermedades cardiovasculares<sup>2</sup>.

Si nos referimos a poblaciones de mujeres blancas en países desarrollados, esta cifra es claramente exagerada. Estudios longitudinales en el norte de Europa en cohortes de mujeres seguidas desde el inicio de la gestación sugieren que la incidencia de preeclampsia se sitúa alrededor del 2% en primíparas<sup>3</sup>. Es muy posible que la incidencia presente variaciones marcadas en diferentes países europeos, sin embargo parece razonable pensar que en nuestra área geográfica la incidencia global en población general se situaría, como concepto aplicable a la mayoría de poblaciones, en alrededor del 1-2%. Hay pocas estimaciones realizadas en España, pero se sitúan dentro de este rango<sup>4</sup>.

El 5% de las preeclampsias evolucionarán, finalmente, como una eclampsia<sup>5</sup>, y hasta en un 19% pueden hacerlo como un síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets*), lo

que se asocia con más complicaciones y mayor mortalidad<sup>6</sup>.

Los resultados maternos adversos en la preeclampsia se deben, fundamentalmente, a disfunción en el sistema nervioso central, hepático o renal (accidente cerebrovascular hemorrágico, ruptura hepática o fracaso renal agudo) y al sangrado asociado a trombocitopenia. La preeclampsia-eclampsia es una de las 3 causas más frecuentes de mortalidad en la embarazada, junto a la enfermedad tromboembólica y al sangrado<sup>7</sup>. En Estados Unidos, la tasa de mortalidad materna debida a la preeclampsia-eclampsia es aproximadamente de 1 por cada 100.000 nacimientos vivos, lo que origina una mortalidad fetal de 6,4 casos por cada 10.000 partos<sup>8</sup>.

Otros factores que influyen negativamente en el pronóstico de estas pacientes son la edad gestacional, la severidad de la aparición y factores coexistentes con la gestación como la diabetes, gestación múltiple, enfermedad renal previa, trombofilia o hipertensión preexistente.

El pronóstico neonatal deriva de una mayor prematuridad en los casos en los que se indica finalización anticipada de la gestación, crecimiento intrauterino retardado o abrupción de placenta. En la preeclampsia leve-moderada, el pronóstico suele ser bueno, comparable a gestaciones normotensivas salvo por la mayor tasa de inducción o intervención durante el parto<sup>9</sup>, mientras que en las preeclampsias severas sí se ha observado una mayor tasa de disfunción hepática y renal en la madre, además de nacimiento pretérmino, crecimiento retardado y dificultad respiratoria en los neonatos, aunque esto no se asoció a mayor mortalidad fetal o neonatal<sup>9</sup>.

El mayor riesgo de morbilidad, tanto para la madre como para el feto, se ha visto en las preeclampsias-eclampsias que aparecen en el segundo trimestre de gestación, probablemente debido a una mayor influencia de prematuridad y bajo peso en el caso del feto, y un tratamiento más conservador en el caso de la madre para mayor maduración (tabla I).

Aceptado para su publicación el 7 de marzo de 2008.

TABLA I. Morbilidad materno-fetal en gestaciones que cursan con presión arterial normal, preeclampsia leve-moderada o preeclampsia severa

RESULTADOS	PA NORMAL (%)	PREECLAMPSIA LEVE-MODERADA (%)	PREECLAMPSIA SEVERA (%)
<b>Maternales</b>			
Disfunción hepática	0,2	3,2	20,2
Disfunción renal	0,3	5,1	12,8
<i>Abruptio placentae</i>	0,7	0,5	3,7
Inducción parto	12,1	41,5	58,7
Cesárea	13,3	30,9	34,9
Parto pretérmino (< 34 s)	3,2	1,9	18,5
<b>Fetal o neonatal</b>			
Crecimiento retardado	4,2	10,2	18,5
Ingreso en UCI neonatal	12,9	27,3	42,6
Dificultad respiratoria	3,8	3,2	15,7
Hemorragia cerebral	0,2	0,5	0
Muerte anteparto	0,9	0,5	0,9
Muerte neonatal posparto	0,5	0,5	0,9

PA: presión arterial; UCI: unidad de cuidados intensivos.  
Adaptada de Hauth et al<sup>9</sup>.

## DEFINICIONES

Hay una variedad de clasificaciones, pero la propuesta por el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG) es la más aceptada<sup>10</sup> (tabla II).

### Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo

Se define enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE) al trastorno que se presenta durante la gestación, parto o puerperio, y que se caracteriza por la elevación de las cifras tensionales  $\geq 140/90$  mmHg, acompañadas por signos y síntomas que permiten clasificarla según su severidad.

#### Preeclampsia

Se habla de preeclampsia cuando hay presencia de hipertensión por encima de los valores mencionados previamente y proteinuria en una mujer embarazada

TABLA II. Clasificación del Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG) de los trastornos hipertensivos del embarazo

Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo
Preeclampsia
Leve
Moderada
Eclampsia
Hipertensión crónica previa al embarazo (cualquier etiología)
Hipertensión crónica más hipertensión inducida por el embarazo
Preeclampsia
Eclampsia
Hipertensión tardía o transitoria

después de la semana 20, salvo la presencia de mola hidatiforme o hydrops fetal.

La hipertensión arterial (HTA) se diagnostica cuando excede en 2 ocasiones separadas, al menos 6 h una de otra, de 140/90 mmHg, o un aumento de la presión arterial sistólica (PAS) de al menos 30 mmHg, o un aumento de la PA diastólica (PAD) de al menos 15 mmHg.

La proteinuria puede diagnosticarse mediante tira reactiva pero debe confirmarse mediante un método cuantitativo (muestra simple u orina de 24 h).

#### Preeclampsia severa

La preeclampsia severa se define si en 2 ocasiones separadas, al menos de 6 h una de otra, se superan cifras de PA de 160/110 mmHg, o cuando se asocia a una de las situaciones referenciadas en la tabla III.

Se llama síndrome HELLP al acrónimo de (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia), este síndrome se presenta entre el 10-20% de las mujeres con preeclampsia o eclampsia y se considera como una forma severa de la enfermedad al ocasionar mayor mortalidad.

#### Eclampsia

Se define por la presencia de convulsiones o coma en una paciente con preeclampsia que no pueden ser explicadas por otra causa subyacente.

#### Hipertensión crónica

PA  $> 140/90$  mmHg antes del embarazo, o con esas mismas cifras tomadas en 2 ocasiones distintas antes

TABLA III. Signos y síntomas de preeclampsia severa (al menos uno de los siguientes)

Síntomas de disfunción del SNC: visión borrosa, escotomas, cefalea severa, alteración del nivel de conciencia  
 Síntomas de distensión de cápsula de Glisson: dolor severo en hipocondrio derecho; náuseas o vómitos  
 Daño hepatocelular: elevación de transaminasas al doble del valor de referencia del laboratorio  
 Hipertensión arterial severa: PAS  $\geq$  160 mmHg o PAD  $\geq$  110 mmHg en al menos 2 ocasiones separadas 6 h entre sí  
 Trombocitopenia:  $<$  100.000 plaquetas por ml  
 Proteinuria: 5 g o más en 24 h  
 Oliguria  $<$  500 ml en 24 h  
 Crecimiento fetal retardado severo  
 Edema pulmonar o cianosis  
 Accidente cerebrovascular

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SNC: sistema nervioso central.

de la 20 semana de gestación, o hipertensión arterial persistente después de la sexta semana del parto.

### Hipertensión crónica más hipertensión inducida por el embarazo

Se define con el aumento de la PAS en más de 30 mmHg, o más de 15 mmHg en la PAD en 2 ocasiones distintas, antes de la 20 semana de gestación, y comienzo con proteinuria y edemas generalizados.

### Hipertensión arterial transitoria o tardía

Es la que ocurre durante el puerperio sin que previamente hubiera preeclampsia; sus valores retornan de nuevo a los basales después del décimo día posparto.

### ETIOPATOGENIA. FACTORES IMPLICADOS

La etiología de la EHE sigue sin identificarse, es por ello que se le denomina la enfermedad de las teorías, ya que alrededor de la búsqueda de su causa se han elaborado infinidad de hipótesis, que abarcan prácticamente todos los órganos maternos y fetales, que alteran su fisiología.

En la fisiopatología se han implicado factores como el estrés oxidativo, la respuesta inflamatoria, la adaptación circulatoria, las alteraciones metabólicas e incluso las alteraciones en el desarrollo placentario que provocan factores circulantes que interfieren con el fac-

tor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF)<sup>22</sup>.

Además de los factores fisiopatológicos que se desarrollarán a continuación, se han mencionado muchos factores predisponentes para la preeclampsia, como las edades extremas (muy jóvenes o añosas), la nuliparidad, la obesidad, el tabaquismo, los antecedentes de preeclampsia en otra gestación, etc. Otros factores asociados menos estudiados son algunas infecciones, el asma y el intervalo intergenésico<sup>12-18</sup>.

### Disfunción endotelial sistémica

Desde hace muchos años se conoce la alteración endotelial sistémica que se produce en estas pacientes, que justifica y explica todas las manifestaciones clínicas que se pueden ver en ellas<sup>19,20</sup>.

La alteración endotelial produce disfunción en el control del tono muscular de los vasos, que deriva en la hipertensión, el edema por aumento de permeabilidad y también en la proteinuria. Asimismo, la anormal expresión de factores procoagulantes por el endotelio, favorece la coagulopatía. Todas estas alteraciones causarán daño en órganos diana como el riñón, el hígado, el sistema nervioso central y la placenta.

Las mujeres con enfermedad vascular previa tienen mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, muy posiblemente por el daño endotelial que ya tienen<sup>21</sup>.

En la tabla IV se expresan algunos marcadores de laboratorio que apoyan la teoría del daño endotelial sistémico.

### Primera fase: placentación anormal e isquemia placentaria

Está bastante aceptado que la placenta juega un papel principal en el desarrollo de la preeclampsia, ya que solamente ocurre en presencia de ella y la sintomatología remite rápidamente tras el alumbramiento

TABLA IV. Daño endotelial sistémico. Marcadores de laboratorio

Valores elevados de fibronectina, factor VIII o trombomodulina<sup>23</sup>  
 Alteración de la vasodilatación mediada por acetilcolina<sup>24</sup>  
 Disminución de la producción de óxido nítrico y prostaciclina,  
 y aumento en la producción de tromboxanos y endotelinas  
 Aumento de la reactividad vascular a la angiotensina II<sup>25,26</sup>

o tras la desaparición de la placenta origen del problema en casos de gestaciones múltiples<sup>26</sup> y, sin embargo, se ha visto que no ha mejorado cuando en gestaciones extrauterinas se ha extraído sólo el feto y no los restos placentarios<sup>27</sup>.

Ha habido numerosas líneas de investigación que han sugerido que la insuficiencia placentaria es la protagonista principal en la patogénesis de la preeclampsia:

- Estudios patológicos de placentas de pacientes que presentaron preeclampsia revelaron numerosos infartos y arteriolas escleróticas y de estrecho calibre<sup>28,29</sup>.
- En biopsias placentarias a pie de cama en mujeres con preeclampsia se ha visto que tenían una inadecuada invasión trofoblástica en la decidua<sup>30,31</sup>.
- Algunos factores de riesgo maternos para presentar preeclampsia incluyen enfermedades predisponentes al daño cardiovascular, como la diabetes, el lupus eritematoso sistémico, la HTA crónica y trombofilias<sup>32</sup>.
- Se han desarrollado modelos experimentales con animales mediante interrupción parcial del flujo de sangre uterina<sup>33</sup>.

Durante el desarrollo de una placentación normal, el citotrofoblasto invade las arteriolas espirales, lo que provocará una remodelación de estos vasos que tendrán baja resistencia y elevada elasticidad o capacitancia.

Esta invasión endovascular citotrofoblástica no sólo afecta a las capas más superficiales, sino que llegará hasta la túnica muscular. En estas pacientes con preeclampsia se ha visto también que la penetración del trofoblasto es incompleta, y no llega a invadir, y por lo tanto a remodelar, completamente las arteriolas espirales, lo que genera una situación de disminución de la perfusión placentaria.

El remodelado de las arteriolas espirales, aunque comienza en el primer trimestre, no se considera completo hasta la semana 18-20 de gestación.

Esta diferenciación del trofoblasto durante la fase invasiva implica además la alteración de otras moléculas como algunas citocinas, metaloproteínas, complejo mayor de compatibilidad (HLA) de clase Ib y HLA-G<sup>34-36</sup>.

Durante este período invasivo, el trofoblasto sufre un proceso de pseudovasculogénesis en el que altera moléculas de adhesión características de células epiteliales (integrinas  $\alpha 6/\beta 4$ ,  $\alpha/\beta 5$  y E-cadherina) por otras características de células endoteliales (integrina  $\alpha 1/\beta 1$ ,  $\alpha/\beta 3$ , PECAM y VE-cadherina)<sup>37,38</sup>.

Recientemente se ha dado una gran importancia a la angiogénesis debida a moléculas como el VEGF, angiopoetina y otras proteínas de la familia de efrina. El trofoblasto invasivo expresa VEGF, PlGF, VEGF y sus respectivos receptores. Además, en estudios in vitro donde se bloqueaban estas señales, disminuía alarmantemente la integrina  $\alpha 1$ , que es un marcador de pseudovasculogénesis<sup>39</sup>.

En estudios cada vez más recientes se ha encontrado que el trofoblasto invasivo expresa L-selectina, que es una molécula de adhesión que media en la migración leucocitaria de la sangre a los tejidos<sup>40</sup> y se ha teorizado si esta anomalía en el sistema de selectinas tendría que ver con la alteración de la implantación placentaria durante esta fase en las mujeres que desarrollan preeclampsia.

Por último, el trofoblasto expresa moléculas HLA-G, que es una molécula poco común del sistema HLA de clase I, y que en estas pacientes parece estar disminuido, lo que podría estar en sintonía con que protegiese al trofoblasto del ataque de las células NK (*natural killer*) en el lugar de implantación placentario<sup>41</sup>.

En resumen, se puede decir que la preeclampsia severa se ha relacionado durante muchos años con cambios observados en las placentas, como isquemia, necrosis fibrinoide, infartos placentarios, etc. Y aunque no hay una uniformidad en las lesiones encontradas en los exámenes patológicos y el curso clínico de estas pacientes, sí que parece haber cierta correlación entre ellas, aunque hasta en un tercio de las preeclampsias no se observen alteraciones placentarias<sup>42</sup>. El remodelado anormal de las arteriolas espirales da lugar a una isquemia placentaria que promueve la secreción de factores al torrente sanguíneo que contribuyen a perpetuar esta alteración de la perfusión. Sin embargo no hay una evidencia rigurosa, in vivo, de la relación causa-efecto entre la placentación anormal y este síndrome<sup>42</sup>.

#### *Segunda fase: disfunción endotelial sistémica*

Como se ha comentado previamente, la disfunción endotelial sistémica en estas pacientes puede explicar todos o casi todos los signos clínicos que se observan en ellas, como la hipertensión, la proteinuria, la coagulopatía o la alteración de órganos diana como el hígado, el sistema nervioso central o los riñones.

Entre los diversos estudios que sustentan esta teoría se encuentran los siguientes:

- La elevación plasmática de algunos marcadores como la fibronectina, el factor VIII y la trombomodulina

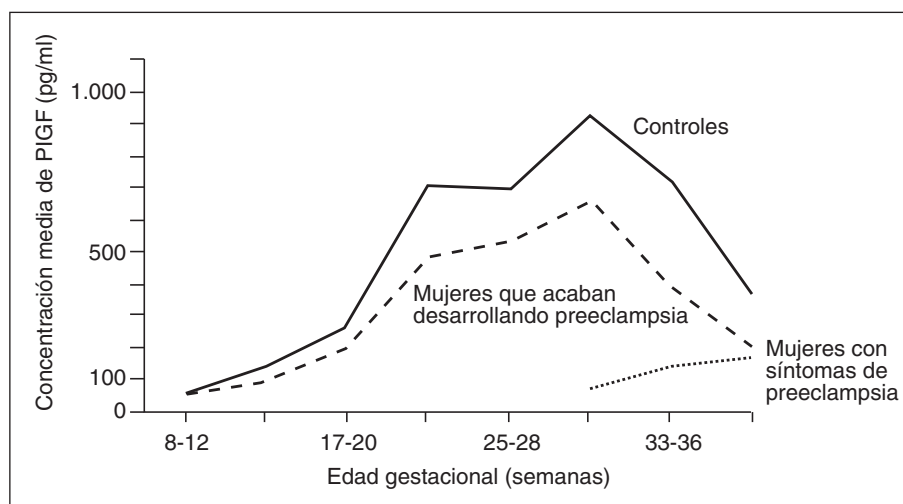


Fig. 1. Valores del factor de crecimiento placentario (PIGF) en preeclampsia. Adaptada de Levine et al<sup>64</sup>.

lina, como marcadores de daño celular endotelial en pacientes con preeclampsia<sup>43-45</sup>.

- La vasodilatación mediada por el flujo también se ha visto en los vasos de mujeres con preeclampsia, sugiriendo una función endotelial alterada<sup>46</sup>.

- La disminución de la producción de vasodiladores como las prostaciclina o el aumento de producción de angiotensina II, también son sugestivos de daño endotelial<sup>47,48</sup>.

- Las biopsias renales de estas pacientes revelan una alteración glomerular difusa producida por endoteliosis glomerular.

- Asimismo, se ha comprobado que suero de mujeres con preeclampsia provoca activación endotelial en estudios in vitro con células endoteliales de venas umbilicales<sup>49</sup>.

La identificación de factores circulantes que median en la disfunción endotelial ha sido fuente de numerosos estudios (citocinas, factor de crecimiento, factor de necrosis tumoral [TNF], IL-6, IL-1, neuroquinina-B, productos de la oxidación lipídica, dimetil-arginina, etc.)<sup>50-53</sup>, aunque en la actualidad no hay evidencia de que ninguna de estas moléculas sea un factor etiológico per se.

Se ha comprobado que estas pacientes tienen una mayor sensibilidad a la angiotensina II, secundaria a un aumento de receptores de bradiquinina B2<sup>54</sup>, así como un aumento de anticuerpos agonistas de los receptores de la angiotensina I<sup>55</sup>, lo que contribuiría al daño vascular y al aumento de sensibilización a la angiotensina II que hay en la preeclampsia<sup>56-59</sup>. Estos anticuerpos se han encontrado en otros modelos de daño endotelial, como en el rechazo a trasplantes, lo

que sugiere que la preeclampsia pueda deberse a un daño microangiopático generalizado<sup>60</sup>.

Estudios de laboratorio más recientes han demostrado una mayor expresión placentaria y secreción de sFlt-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase 1*), que es un antagonista del VEGF, en pacientes con preeclampsia<sup>39,61,62</sup>.

El VEGF es un mitógeno específico endotelial que juega un papel fundamental en la promoción de la angiogénesis. Su actividad está mediada primariamente por su interacción con 2 receptores de alta afinidad: KDR (*kinase domain region*) y Flt-1, que se expresan en la superficie del endotelio vascular. Una alteración en la codificación del receptor Flt-1, que se llama sFlt-1, mantiene el lugar de unión o ligando extracitoplasmático pero no muestra la parte del receptor intracitoplasmático, lo que remeda en una antagonización del VEGF que a pesar de unirse al receptor, la modificación sufrida impide su correcta funcionalidad<sup>63</sup>.

Asimismo, a este receptor también se une el PIGF (*placental grow factor*), que es otro miembro de la familia del VEGF que principalmente se produce en la placenta<sup>62</sup> (fig. 1).

En estudios de experimentación animal se ha comprobado que la administración de sFlt-1 a ratas embarazadas induce hipertensión, albuminuria y cambios renales, como la endoteliosis glomerular comentada previamente por antagonización de VEGF y PIGF<sup>61,62,65</sup>.

Aunque también se produce sFlt-1 en otras células (monocitos, células endoteliales, etc.), parece ser que la placenta es la mayor fuente de sFlt-1 circulante, ya que se ha visto que sus valores disminuyen notablemente tras el alumbramiento placentario<sup>62</sup>.



Un factor importante que hay que tener en cuenta para el futuro, es que el aumento de las concentraciones de sFlt-1 precede generalmente 5 semanas al desarrollo de la clínica<sup>64,66</sup> y parece estar más aumentadas en la fase inicial de la preeclampsia severa. Sin embargo, no se ha observado una disminución del PIGF ni del VEGF medidos durante la gestación antes de comenzar los síntomas de la preeclampsia<sup>64,67</sup>. Muy recientemente se han descrito ya disminuciones del PIGF en orina, precediendo al desarrollo de preeclampsia<sup>68</sup>.

Se ha especulado con la posibilidad de que el sFlt-1 tenga una función beneficiosa para la circulación fetal, y que la preeclampsia sea un reflejo del efecto maladaptativo de su liberación a la circulación materna. Es decir, en el contexto de unas arteriolas espirales de mayor resistencia, una vasoconstricción de la circulación materna no placentaria provocaría, teóricamente, un aumento del porcentaje de gasto cardíaco que llegaría a la subcirculación placentaria<sup>42</sup>.

Aunque la mayoría de los casos de preeclampsia es esporádica, hay autores que sugieren que la genética tiene un papel en el desarrollo de esta enfermedad basándose en una serie de hallazgos:

- La primíparas con antecedentes familiares de preeclampsia tienen de 2 a 5 veces más riesgo de desarrollar preeclampsia que una primigesta sin historia familiar<sup>69-71</sup>.
- Hay trabajos con hermanas preeclámplicas donde la impronta genética tiene un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad<sup>72</sup>.
- Estudios en mujeres embarazadas de varones que fueron producto de una gestación con preeclampsia, tienen mayor probabilidad de desarrollar esta enfermedad en sus gestaciones<sup>70,73</sup>.
- Las mujeres embarazadas de varones cuya pareja previa tuvo preeclampsia, tienen mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad si la gestación con la pareja previa fue normotensiva<sup>74</sup>.

Todos estos datos sugieren que tanto la contribución materna como la paterna pueden tener algún efecto en la patogénesis de la preeclampsia. Algunos genes que se han estudiado más son variaciones del gen de la angiotensina, de la óxido nítrico sintasa, genes que causan trombofilia, pero no hay estudios que muestren una gran susceptibilidad a esta enfermedad.

El papel inmunológico como posible contribución a la placentación anormal se basa en que la unidad feto-placentaria contiene antígenos paternos, que van a ser extraños para la madre y van a condicionar el de-

sarrollo de la enfermedad. Hay estudios donde se ha visto mayor incidencia de preeclampsia en gestaciones posteriores con nuevas parejas que con la misma pareja<sup>75</sup>, o el papel protector de la exposición prolongada al espermatozoide de la misma pareja, como reflejo del tiempo de cohabitación con la misma pareja antes de la concepción<sup>7,76</sup>, o la mayor incidencia de preeclampsia en las mujeres que usan contraceptivos de barrera y en las inseminaciones artificiales de donante desconocido, más que con donante de pareja<sup>77,78</sup>.

Otros hallazgos que sugieren el papel inmunológico se han comentado anteriormente, como los hallazgos similares a las reacciones de autoanticuerpos que se ven en los rechazos de trasplantes o la implicación de las células NK en la placentación anormal.

### Otros factores asociados o predisponentes al desarrollo de la preeclampsia

Algunos factores predisponentes se muestran en la tabla V.

Generalmente se dice que la preeclampsia es una enfermedad de los primeros embarazos. Es por ello que se dice que la nuliparidad o la primiparidad son factores asociados para presentar esta enfermedad.

Un embarazo previo normal está asociado con una marcada menor incidencia de preeclampsia, incluso si ha sido solamente un aborto<sup>79</sup>. El efecto protector de la multiparidad se pierde generalmente con el cambio de pareja como demostraron Trupin et al<sup>80</sup> en un estudio prospectivo con 5.068 mujeres nulíparas y 5.800 múltiparas, de las cuales 573 habían tenido recientes cambios de pareja, y encontraron que la incidencia de preeclampsia fue similar en las mujeres nulíparas (3,2%) que en las múltiparas que habían cambiado de pareja (3%), mientras que fue significativamente menor en las múltiparas que mantenían la misma pareja (1,9%).

El factor protector del espermatozoide de la pareja estable fue un concepto que apuntaron Klonoff et al<sup>78</sup> en 1989 y posteriormente Robillard et al<sup>75</sup> en 1994. Estudios más recientes, como el de Einarsson et al<sup>77</sup> de 2003, apuntan en la misma dirección. El primer estudio prospectivo se debe a Robillard et al<sup>75</sup>, que entrevistaron a 1.011 mujeres que dieron a luz en una unidad obstétrica, acerca de la paternidad y el tiempo de cohabitación con su pareja antes de la concepción. La incidencia de hipertensión inducida por el embarazo fue del 11,9% en las primíparas, del 4,7% en las múltiparas con la misma pareja y del 24% en las múltiparas con nuevas parejas. Encontraron una relación inversa entre el tiempo de cohabitación sexual y la incidencia de hipertensión inducida por el embarazo,

lo que relacionaron por el corto período de exposición al esperma paterno antes de la concepción.

No tener sexo oral parece ser un factor adicional de riesgo, ya que se encontró una menor incidencia de preeclampsia entre las mujeres que si lo tuvieron respecto a las que no (el 44 frente al 82%).

De manera análoga a la exposición continuada al esperma paterno, la inseminación de donante desconocido se ha relacionado por algunos autores con una mayor incidencia de presentar preeclampsia, aproximadamente del doble. Lo mismo ocurre cuando se habla de donación de ovocitos<sup>79</sup>.

Un estudio en la población noruega reveló que el padre también transmite algún factor de riesgo de presentar preeclampsia tras estudiar nacimientos de primeros y segundos hijos de matrimonios de misma madre y padre, de misma madre y diferente padre y de mismo padre y diferente madre. Uno de los mayores hallazgos de este estudio fue que los varones cuyas parejas anteriores habían presentado una preeclampsia, se encontraban con casi el doble de riesgo de que su nueva pareja tuviera esta enfermedad (1,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,2-2,6)<sup>74</sup>.

Las mujeres que han presentado preeclampsia tienen mayor riesgo de desarrollarla también en sucesivos embarazos. Es más, suele aumentarse más aún conforme avanza la edad de la madre<sup>74</sup>, e incluso cuando la preeclampsia es más severa, es más temprana o se asocia a un menor peso del recién nacido<sup>81,82</sup>.

Dado que el síndrome HELLP es una forma severa de preeclampsia, el riesgo de desarrollar esta última en gestaciones posteriores a un HELLP es elevada, aunque no así la de presentar de nuevo un HELLP, que sólo ronda el 3%<sup>83</sup>.

A lo largo del tiempo se ha visto que la preeclampsia y la eclampsia tienen cierta tendencia familiar. Por ejemplo, Chesley et al<sup>84</sup> encontraron que hasta en un 26% las hijas de madres que tuvieron preeclampsia en alguna gestación, desarrollaban también esta patología, mientras que era de tan sólo un 8% en las hijas políticas. Otros estudios posteriores han mostrado a su vez mayor incidencia de preeclampsia en descendencia de madres que a su vez han presentado esta enfermedad en alguna gestación<sup>69-71</sup>.

En uno de los estudios publicados de factores de riesgo con mayor número de pacientes con preeclampsia, Sibai et al<sup>85</sup> encontraron como predictores de esta enfermedad la PA elevada en el momento del ingreso, la obesidad, el número previo de abortos y una historia previa de tabaquismo. Contrariamente a lo que se creía en ese momento, la raza negra no fue un factor de riesgo cuando estaba controlada la PA y la obesidad.

#### TABLA V. Factores predisponentes al desarrollo de preeclampsia

Relacionados con la pareja
Nuliparidad o primiparidad o embarazo en adolescencia
Exposición previa al esperma de la pareja, donación de esperma u óvulos
Sexo oral
Pareja que tuvo una pareja anterior con preeclampsia en alguna gestación
No relacionados con la pareja
Historia de preeclampsia previa
Edad
Intervalo intergenésico
Historia familiar de preeclampsia
Presencia de enfermedades previas o crónicas
HTA
Fracaso renal previo
Obesidad
Resistencia insulínica
Diabetes mellitus tipo I
Asma bronquial
Resistencia proteína C activada
Deficiencia de proteína S
Anticuerpos antifosfolípido
Hiperhomocisteinemia
Anemia de células falciformes
Factores ambientales
Tabaco
Estrés
Exposición uterina al DES
Pobreza y desnutrición
Bajo nivel de instrucción (cultural)
Factores relacionados con el embarazo
Embarazo gemelar
Anomalías congénitas
Hydrops fetal
Anormalidades cromosómicas (trisomía 13)
Mola hidatiforme
Infección del tracto urinario
Diabetes gestacional

DES: dietilstilbestrol; HTA: hipertensión arterial.

En países desarrollados, la obesidad es una causa prevalente de otras enfermedades, como las alteraciones cardiovasculares o las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Tanto la obesidad como la resistencia insulínica o la intolerancia hidrocarbonada se asocian fuertemente a la HTA fuera del embarazo. Hay numerosas publicaciones que muestran que la obesidad es un factor predisponente para el desarrollo de preeclampsia<sup>85-88</sup>, aunque el mecanismo exacto por el que la obesidad favorece su aparición no se conoce totalmente. Se cree que la asociación de obesidad-hipertensión que es frecuente fuera del embarazo pueda ser la causa de que se asocie también en estas pacientes, más si cabe cuando hay un mayor volumen de sangre y un mayor gasto cardíaco en relación con la gestación. Asimismo, la dislipemia, que también se

TABLA VI. Trastornos de la coagulación y preeclampsia

	CONTROLES (%)	PREECLAMPSIA < 28 SEMANAS (%)	PREECLAMPSIA > 28 SEMANAS (%)
Déficit proteína S	6/65 (9)	11/59 (19)	26/251 (10)
Resistencia proteína C	1/67 (1,5)	9/50 (18)	23/234 (9,8)
Mutación factor V Leyden	1/67 (1,5)	4/50 (8)	13/234 (5,6)
Hiperhomocisteinemia	3/67 (4,5)	11/58 (19)	35/289 (10,4)
Anticuerpos anticardiolipina	5/67 (7,5)	17/62 (27,4)	50/259 (19,3)

asocia con la obesidad, puede tener algún papel. Los adipocitos producen citocinas, especialmente TNF- $\alpha$ , que esta aumentado en estas pacientes, y como hemos visto anteriormente se relaciona con algún mecanismo patogénico de la enfermedad. Además, la obesidad, especialmente con hiperlipidemia, se asocia con un mayor nivel de estrés oxidativo con disfunción endotelial, con lo que aumenta el riesgo de desarrollar preeclampsia<sup>89-91</sup>.

En cuanto a los trastornos de la coagulación, directamente por alteración hemostática, como el déficit de proteína C o S, o indirectamente por alteraciones metabólicas como la homocisteína o enfermedades reumatológicas que cursan con aumento de anticardiolipina, se han encontrado directamente asociados con desarrollo de preeclampsia severa. Dekker et al<sup>92,93</sup> encontraron asociación entre preeclampsia y diversos factores, como todos los mencionados antes, especialmente en los casos de desarrollo precoz de preeclampsia antes de la semana 28 de gestación (tabla VI).

La anemia de células falciformes ha sido un tema controvertido en cuanto a su asociación con preeclampsia, ya que hay estudios que muestran tanto resultados positivos en cuanto a asociación como todo lo contrario<sup>94,95</sup>.

Clásicamente, el tabaquismo ha estado relacionado con una menor incidencia de preeclampsia. En un reciente metaanálisis que ha revisado exhaustivamente 48 estudios epidemiológicos y clínicos, se estudió esta asociación desde 1959 hasta 2006, y se observó que había una reducción de prácticamente el 50% de casos de preeclampsia, tanto en nulíparas como en multíparas. Asimismo, se mantenía esta relación en embarazos únicos o múltiples y en los casos de preeclampsia severa así como en la leve-moderada. Aunque los mecanismos biológicos no están claros, se teoriza con que el tabaco puede tener un efecto angiogénico que pueda jugar un papel en la disminución del riesgo de presentar preeclampsia en estas pacientes<sup>96</sup>.

Algunos autores han considerado el asma como un factor predisponente de preeclampsia. Entre sus factores patogénicos podrían estar los mediadores que actúan sobre el músculo liso, como las endotelinas y la

angiotensina, involucrados en la preeclampsia y que también ocasionan broncoconstricción<sup>97,98</sup>.

Hay estudios que apuntan a que intervalos intergénicos (intervalo entre partos) mayores de 59 meses estuvieron asociados con un mayor riesgo de preeclampsia y eclampsia<sup>99</sup>, probablemente debido a que las mujeres multíparas con intervalos largos se comportan como nulíparas, quienes poseen un alto riesgo de presentar esta patología<sup>85,100,101</sup>.

En algunos estudios, las infecciones urinarias también se han asociado con mayor incidencia de preeclampsia.

La infección urinaria es la invasión microbiana del aparato urinario que sobrepasa la capacidad de los mecanismos de defensa del huésped, produce una reacción inflamatoria y, eventualmente, alteraciones morfológicas o funcionales. La mujer embarazada tiene un riesgo incrementado para la infección del tracto urinario (ITU), de manera que la desarrolla cerca del 8%.

Casi todos los hallazgos clínicos en estas gestantes, en última instancia, son producidos por la endotoxemia. Se ha demostrado que en las mujeres con infección aguda hay una disminución de la resistencia vascular sistémica y un incremento de la eyección cardíaca, ambas significativas. Estos cambios están mediados por citocinas elaboradas por los macrófagos, incluida la interleucina 1 o FNT. Son estos factores los que estimulan la adherencia y segregación de proteasas y citocinas que producen la disfunción endotelial que se asocia a la patogénesis de la preeclampsia, como se ha comentado previamente.

Schieve et al<sup>102</sup> realizaron un estudio en 25.746 mujeres embarazadas y encontraron que la presencia de ITU estaba asociada a la aparición de preeclampsia. Pfau y Sacks<sup>103</sup> encontraron que la presencia de ITU estaba asociada a la aparición de parto prematuro y desórdenes hipertensivos del embarazo como la preeclampsia (*odds ratio*, 1,4; IC del 95%, 1,2-1,7).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bhattacharya S, Campbell DM. The Incidence of severe complications of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2005;24:181-90.



2. Kaaja R, Kinnunen T, Luoto R. Regional differences in the prevalence of pre-eclampsia in relation to the risk factors for coronary artery disease in women in Finland. *European Heart Journal*. 2005;26:44-50.
3. Perry IJ, Beevers DG. The definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:587-891.
4. Gratacós E, Cabero LI. Diagnóstico de preeclampsia y eclampsia. *Jano*. 2000;58:61-3.
5. Pregnancy-induced hypertension. Professional guide to diseases. 8th ed. Springhouse: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
6. Abroug F, Boujdaria R, Nouira S, Abroug S, Souissi M, Najjar MF, et al. HELLP syndrome: incidence and maternal-fetal outcome-a prospective study. *Int Care Med*. 1992; 18:274-7.
7. Internet communication [consultado el 18 Oct 2006]. Disponible en: <http://www.Cdc.Gov>
8. Mackay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2001;97:533-8.
9. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curret LB, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol*. 2000;95:24-8.
10. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians And Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77:67-75.
11. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15: 2440-8.
12. Triche EW, Saftlas AF, Belanger K, Leaderer BP, Bracken MB. Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2004;104:585-93.
13. Rudra CB, Williams MA, Frederick IO, Luthy DA. Maternal asthma and risk of preeclampsia: a case-control study. *J Reprod Med*. 2006;51:94-100.
14. Dekker GA. Risk Factors For Preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42:422-35.
15. Von DP, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81: 642-8.
16. Bodnar LM, Kaufman JS. Body mass index and preeclampsia. *Epidemiology*. 2004;15:252-3.
17. Kobashi G, Ohta K, Hata A, Shido K, Yamada H, Fujimoto S, et al. An association between maternal smoking and preeclampsia in Japanese women. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28:507-10.
18. Walsh SW. Obesity: a risk factor for preeclampsia. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18:365-70.
19. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:499-506.
20. Taylor RN, De Groot CJ, Cho YK, Lim KH. Circulating factors as markers and mediators of endothelial cell dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol*. 1998; 16:17-31.
21. Levine RJ, Qian C, Maynard SE, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi SA. Serum Sflt1 concentration during preeclampsia and mid trimester blood pressure in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:1034-41.
22. Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol*. 1991;18:661-82.
23. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG. Preeclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. *J Clin Invest*. 1998;101:464-70.
24. Bdalla S, Lother H, El MA, Quittner U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med*. 2001;7:1003-9.
25. Dechend R, Homuth V, Wallukat G, Muller DN, Krause M, Dudenhausen J, et al. Agonistic antibodies directed at the angiotensin II, AT1 receptor in preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*. 2006;13:79-86.
26. Heyborne KD, Porreco RP. Selective fetocide reverses preeclampsia in discordant twins. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:477-80.
27. Shembrey MA, Noble AD. An instructive case of abdominal pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1995;35: 220-1.
28. Khong TY, De WF, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93:1049-59.
29. De WF, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;123:164-74.
30. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol*. 1967;93:581-92.
31. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981;88:876-81.
32. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42:422-35.
33. Casper FW, Seufert RJ. Atrial natriuretic peptide (ANP) in preeclampsia-like syndrome in a rat model. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1995;103:292-6.
34. Damsky C, Sutherland A, Fisher S. Extracellular matrix 5: adhesive interactions in early mammalian embryogenesis, implantation, and placentation. *FASEB J*. 1993;7:1320-9.
35. Damsky CH, Fitzgerald ML, Fisher SJ. Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway, in vivo. *J Clin Invest*. 1992;89:210-22.
36. Fisher SJ, Damsky CH. Human cytotrophoblast invasion. *Semin Cell Biol*. 1993;4:183-8.
37. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*. 1997; 99:2152-64.
38. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest*. 1993;91:950-60.
39. Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol*. 2002;160:1405-23.
40. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, Krtolica AR, Ilic D, Singer MS, et al. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science*. 2003;299: 405-8.
41. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:656-63.

42. Yuan HT, Haig D, Ananth KS. Angiogenic factors in the pathogenesis of preeclampsia. *Curr Top Dev Biol.* 2005; 71:297-312.
43. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:202-3.
44. Hsu CD, Iriye B, Johnson TR, Witter FR, Hong SF, Chan DW. Elevated circulating thrombomodulin in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:148-9.
45. Taylor RN, Crombleholme WR, Friedman SA, Jones LA, Casal DC, Roberts JM. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:895-901.
46. Cockell AP, Poston L. Flow-mediated vasodilatation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. *Hypertension.* 1997;30:247-51.
47. Clark BA, Ludmir J, Epstein FH, Álvarez J, Tavera L, Bazul J, et al. Urinary cyclic GMP, endothelin, and prostaglandin E2 in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Perinatol.* 1997;14:559-62.
48. Mills JL, Dersimonian R, Raymond E, Morrow JD, Roberts LJ, Clemens JD, et al. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multi-center prospective study. *JAMA.* 1999;282:356-62.
49. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Endothelial cell activation as a pathogenetic factor in preeclampsia. *Semin Perinatol.* 1991;15:86-93.
50. Benyo DF, Smarason A, Redman CW, Sims C, Conrad KP. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2505-12.
51. Page NM, Kemp CF, Lowry PJ. Emerging molecular targets for the treatment of pre-eclampsia. *Expert Opin Ther Targets.* 2001;5:395-413.
52. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001;357:53-6.
53. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet.* 2003;361:1511-7.
54. Quittner U, Lother H, Abdalla S. AT1 receptor heterodimers and angiotensin II responsiveness in preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2004;24:115-9.
55. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jupner A, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest.* 1999;103:945-52.
56. Xia Y, Ramin SM, Kellems RE. Potential roles of angiotensin receptor-activating autoantibody in the pathophysiology of preeclampsia. *Hypertension.* 2007;50:269-75.
57. Xia Y, Zhou CC, Ramin SM, Kellems RE. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia. *J Immunol.* 2007; 179:3391-5.
58. Dechend R, Muller DN, Wallukat G, Homuth V, Krause M, Dudenhausen J, et al. AT1 receptor agonistic antibodies, hypertension, and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2004;24: 571-9.
59. Dechend R, Gratz P, Wallukat G, Shagdarsuren E, Plehm R, Brasen JH, et al. Agonistic autoantibodies to the AT1 receptor in a transgenic rat model of preeclampsia. *Hypertension.* 2005;45:742-6.
60. Dragun D, Muller DN, Brasen JH, Fritsche L, Nieminen-Kelha M, Dechend R, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med.* 2005;352:558-69.
61. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (Svegr-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2348-51.
62. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (Sflt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111:649-58.
63. He H, Venema VJ, Gu X, Venema RC, Marrero MB, Caldwell RB. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through Flk-1/KDR activation of C-Src. *J Biol Chem.* 1999; 274:25130-5.
64. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350:672-83.
65. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Pathophysiology of preeclampsia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2008;37: 16-23.
66. Hertig A, Berkane N, Lefevre G, Toumi K, Marti HP, Ca-peau J, et al. Maternal serum Sflt1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clin Chem.* 2004;50:1702-3.
67. Polliotti BM, Fry AG, Saller DN, Mooney RA, Cox C, Miller RK. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1266-74.
68. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, Lam C, Lim KH, Yu KF, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA.* 2005;293:77-85.
69. Mogren I, Hogberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology.* 1999;10:518-22.
70. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Ronning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ.* 2005;331:877.
71. Carr DB, Epplen M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:965-72.
72. Van DM, Mulders J, Poutsma A, Konst AA, Lachmeijer AM, Dekker GA, et al. Maternal segregation of the dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat Genet.* 2005;37:514-9.
73. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med.* 2001;344:867-72.
74. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ.* 1998; 316:1343-7.
75. Robillard PY, Hulsey TC, Perianin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet.* 1994;344:973-5.
76. Einarsson JJ, Santi-Hagheykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1241-3.
77. Smith GN, Walker M, Tessier JL, Millar KG. Increased incidence of preeclampsia in women conceiving by intrauterine insemination with donor versus partner sperm for treatment of primary infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:455-8.
78. Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA.* 1989;262:3143-7.

79. Dekker GA, Robillard PY, Hulsey TC. Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: a review of corroborative epidemiologic studies. *Obstet Gynecol Surv.* 1998; 53:377-82.
80. Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology.* 1996;7:240-4.
81. Sibai BM, El-Nazer A, González-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155:1011-6.
82. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:1408-12.
83. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:125-9.
84. Chesley LC, Anntito JE, Cosgrove RA. The familial factor in toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1968;32: 303-11.
85. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:642-8.
86. Bodnar LM, Kaufman JS. Body mass index and preeclampsia. *Epidemiology.* 2004;15:252-3.
87. Martin JN Jr, May WL, Rinehart BK, Martin RW, Magann EF. Increasing maternal weight: a risk factor for preeclampsia/eclampsia but apparently not for HELLP syndrome. *South Med J.* 2000;93:686-91.
88. Walsh SW. Obesity: a risk factor for preeclampsia. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18:365-70.
89. Kaaja R, Laivuori H, Pulkki P, Tikkanen MJ, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Is there any link between insulin resistance and inflammation in established preeclampsia? *Metabolism.* 2004;53:1433-5.
90. Kaaja R, Laivuori H, Laakso M, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. *Metabolism.* 1999;48:892-6.
91. Kaaja R. Insulin resistance syndrome in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol.* 1998;16:41-6.
92. Dekker GA, De Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, Von Blomberg BM, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1042-8.
93. Dekker G. Prothrombotic mechanisms in preeclampsia. *Thromb Res.* 2005;115 Suppl 1:17-21.
94. Larrabee KD, Monga M. Women with sickle cell trait are at increased risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:425-8.
95. Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Pregnant women with the sickle cell trait are not at increased risk for developing preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2003;20:41-8.
96. England L, Zhang J. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review. *Front Biosci.* 2007;12:2471-83.
97. Triche EW, Saftlas AF, Belanger K, Leaderer BP, Bracken MB. Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004;104:585-93.
98. Rudra CB, Qiu C, David RM, Bralley JA, Walsh SW, Williams MA. A prospective study of early-pregnancy plasma malondialdehyde concentration and risk of preeclampsia. *Clin Biochem.* 2006;39:722-6.
99. Conde-Agudelo A, Belizan JM. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study. *BMJ.* 2000;321:1255-9.
100. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Risk factors for preeclampsia in nulliparous women in distinct ethnic groups: a prospective cohort study. *Obstet Gynecol.* 1998;92:174-8.
101. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalano PM, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:1003-10.
102. Schieve LA, Handler A, Hershow R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health.* 1994;84:405-10.
103. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 1992;14:810-4.