

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ÁNGELES MÉXICO

RELACIÓN INMUNOGENÉTICA Y FACTORES DE RIESGO
ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA EN EL
EMBARAZO (PREECLAMPSIA), DENTRO DE LA POBLACION
MEXICANA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A:
DRA. ALEJANDRA GUERRA FRESE

ASESOR: DR. ALEJANDRO SÁNCHEZ ALMANZA

MÉXICO, D.F.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

I. Justificación.....	1
II. Objetivos	2
2.1 Generales	2
2.2 Particulares.....	2
III. Marco Teórico.....	3
3.1 Incidencia.....	4
3.2 Definiciones.....	4
3.2.1 Diagnóstico.....	7
3.3 Patofisiología.....	10
3.4 Historia	13
3.5 Factores de Riesgo	14
3.5.1 Factores maternos	17
3.5.2 Factores fetoplacentarios ..	19
3.5.3 Factores paternos	19
3.5.4 Factores genéticos.....	19
3.6 Cuadro Clínico.....	22
IV. Estudio.....	23
V. Discusión	43
VI. Conclusiones	43

I. JUSTIFICACIÓN.

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo han sido motivo de atención durante la historia de la medicina moderna, no solo por parte de los Ginecólogos, sino por Médicos Internistas y Pediatras entre otros, ya que se trata de una patología en la que influyen muchos factores, tanto en su causa, etiología, evolución y desenlace.

La mujer embarazada, como paciente único en su clase, refiriéndose a ésta como un binomio, merece especial atención, y ha sido así, como este tipo de padecimientos, como los trastornos hipertensivos durante el embarazo que producen un aumento en la morbimortalidad, lo que ha preocupado a las autoridades sanitarias y ha desencadenado una lucha incesante por encontrar una causa y así una prevención en su desarrollo.

Hasta ahora, no se conoce una causa clara en la fisiopatología de este tipo de trastornos hipertensivos, y son innumerables los autores y los estudios que a su favor se han realizado dentro de la historia de la medicina.

Es asombroso como la evolución de la medicina, ha visto el surgimiento y la observación de sustancias antes desconocidas como posibles cofactores o consecuencia de éste tipo de padecimientos.

También con el tiempo, se han sugerido otro tipo de teorías sobre su etiología, llegando a la era genética e inmunológica como causa última, la cual actualmente podría parecer más convincente a nuestros ojos, pero podría ser que en unos años éstas teorías cambien radicalmente, dejándolas obsoletas, como suele suceder frecuentemente en el transcurso de la historia de la medicina que vivimos actualmente.

Por ello, reconocer nuestras limitaciones dentro del conocimiento médico, nos permite buscar nuevas teorías y tratamientos, en especial durante nuestro entrenamiento académico. Razón por la cual se realiza el siguiente trabajo de tesis.

II. OBJETIVOS.

2.1Generales.

Identificar en la población mexicana, que acude a un hospital privado en la ciudad de México, la prevalencia de algunos factores de riesgo asociados a los trastornos hipertensivos en el embarazo.

2.2Particulares.

Relacionar los factores de riesgo asociados al desarrollo de los trastornos hipertensivos en el embarazo, expuestos en la literatura, con la población que acude a un hospital privado en la ciudad de México.

III. MARCO TEÓRICO.

3.1 Incidencia.

Los desórdenes hipertensivos durante el embarazo complican entre un 5 a 10% de los embarazos, y constituyen una de las principales causas de morbilidad materna y fetal. Se estima que mundialmente mueren al año, un total de 50,000 de mujeres a consecuencia de esta complicación. La preeclampsia es el desorden hipertensivo que mayores complicaciones asociadas presenta durante el embarazo.

En México, es también la complicación más frecuente del embarazo, con una incidencia de 47.3 por cada 1000 nacimientos, según el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática/Secretaría de Salud, Base de datos de Defunciones, en 1980 se presentaron 427 muertes maternas relacionadas con trastornos hipertensivos y en el 2002 se presentaron un total de 522, con esto podemos observar que no ha habido una diferencia sustancial a través de los años, tal vez debido a que en años anteriores no se llegaban a diagnosticar estas complicaciones, pero aún así, la mortalidad materna sigue siendo alarmante en nuestro país.

3.2 Definiciones.

Síndrome específico del embarazo en el que hay menor perfusión de los órganos secundaria a vasoespasmo y activación endotelial.¹

La denominación hipertensión inducida por el embarazo se utiliza para describir cualquier aparición de hipertensión relacionada con el embarazo y se ha clasificado según el “*National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy*”(2000)²

- Hipertensión Gestacional
- Preeclampsia
- Hipertensión Crónica
- Hipertensión Crónica agudizada
(controlada o descontrolada)
- Preeclampsia superpuesta a una hipertensión crónica
- Eclampsia

La aparición de cifras arteriales elevadas durante el embarazo en una paciente previamente normotensa incluyen, la hipertensión gestacional y la preeclampsia. Se diagnostica hipertensión cuando la presión arterial es de 140/90 mm Hg o mayor, utilizando la fase IV y la V fase de Korotkoff como medida de la presión diastólica, aunque en términos prácticos se utilice la fase IV. El diagnóstico para cualquiera de las dos requiere de la medición de dos cifras arteriales elevadas durante la segunda mitad del embarazo.

La preeclampsia es un síndrome clínico caracterizado por hipertensión con disfunción orgánica múltiple, proteinuria y edema. Se cree que es un trastorno endotelial que resulta de una perfusión deficiente de la placenta que libera factores que lesionan el endotelio por activar la cascada de coagulación o aumentar la sensibilidad del endotelio a agentes presores.

En la actualidad se ha abandonado el edema como signo clínico diagnóstico, debido a que se presenta en la mayoría de las mujeres embarazadas normales que no resulta discriminador. En pacientes que cursan un embarazo normoevolutivo, se había recomendado utilizar un incremento de 30 mm Hg de presión sistólica o 15 mm Hg de

¹ Wolf M., et al.

² Cunningham F.G., et al.

presión diastólica como parámetro, aún cuando los valores absolutos estuvieran por debajo de 140/90 mm Hg. Este criterio ha caído en desuso, sin embargo justifica una observación estrecha de la paciente. La proteinuria durante el embarazo se define como la presencia de 300 mg o más de proteínas concentradas en orina de 24 horas o 30 mg/dl (1+ en la tira reactiva) persistente en muestras de orina tomadas al azar. El grado de proteinuria puede variar ampliamente en un período de 24 horas. Por lo tanto, es posible que una sola muestra aleatorizada no se considere suficiente para determinar una proteinuria importante. Como la proteinuria puede ser una manifestación tardía, Robert y cols. indican sospechar la preeclampsia en una embarazada con hipertensión acompañada de cefalalgia, dolor abdominal o anomalías en los exámenes de laboratorio. La hipertensión que sobreviene en la preeclampsia es causada por un aumento de la resistencia vascular periférica.

El gasto cardíaco suele ser menor que en el embarazo normotensivo. El flujo renal y el filtrado glomerular descienden en la preeclampsia de un 62-84%. Un aumento de la creatinina sérica del 0.5-1 mg/dl o del BUN de 8-16 mg/dl representa una disminución del filtrado glomerular del 50%. El ácido úrico aumenta antes que haya una elevación medida de la creatinina o BUN. Como en la preeclampsia no hay aumento de la producción de ácido úrico la hiperuricemia indica una disminución de la depuración renal.

El diagnóstico definitivo de hipertensión gestacional es imposible realizarlo hasta después de resuelto el embarazo, debido a que las mujeres con incrementos aislados de presión arterial inicialmente podrían presentar cifras arteriales dentro de límites normales por disminución de las resistencias periféricas y desarrollar la enfermedad sistémica posteriormente, cuando la presión arterial tiende a aumentar ligeramente a finales del segundo trimestre y principios del tercer trimestre, de manera fisiológica.

La hipertensión crónica se define como una cifra de presión arterial mayor a 140/90 mm Hg antes del embarazo o antes de la semana 20 de embarazo. En algunos casos resulta difícil distinguir entre una hipertensión arterial crónica y una de reciente aparición debido a que el comportamiento habitual de las cifras tensionales durante el embarazo tienden a una disminución a finales del primer trimestre y a principios del segundo trimestre.

La posibilidad de una hipertensión secundaria también debe de considerarse, particularmente cuando ésta es severa, en donde algunas de las causas se podrían relacionar con hipokalemia, sugiriendo un hiperaldosteronismo asociado o episodios de hipertensión y sintomatología sugestiva de un feocromocitoma.³

Algunos autores consideran la manifestación del síndrome de HELLP y la eclampsia como complicaciones de la preeclampsia.

La eclampsia, se refiere a la manifestación de crisis generalizadas después de la semana 20 de gestación, sin una patología previa antes conocida .

También se conoce que puede presentarse antes, durante y dentro de los 7 días siguientes al parto, en una paciente preecláptica, no atribuidas a otras causas. Presenta una incidencia cercana a 1 cada 2000 partos. En un 20% las convulsiones pueden producirse hasta 6 días posteriores al parto. Un 44% ocurre posparto y 33% dentro de las 48 horas siguientes al parto.

Síndrome de HELLP: Consiste en preeclampsia severa con hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia. Puede haber ictericia severa. Aparece en 4-10% de los casos de preeclampsia. El frotis sanguíneo muestra esquistocitos y eritrocitos espinosos; LDH > 600 U/L, bilirrubinas > 1.2 mg/dl y AST > 70 U/L y cuenta de plaquetas menor a 100 000 células por mm³.

3.2.1 Diagnóstico de los trastornos hipertensivos durante el embarazo.

Hipertensión Gestacional

- TA > 140/90 mm Hg por primera vez durante el embarazo
- Sin Proteinuria
- Retorno de la presión arterial a la normalidad < 12 semanas después del parto
- Diagnóstico final después del parto
- Pueden haber molestias en epigastrio o trombocitopenia.

³ Solomon C. G., et al.

Preeclampsia

Criterios mínimos:

- TA > 140/90 mm Hg después de la semana 20 de gestación
- Proteínuria > 300 mg/24 hrs o > 1+ por tira reactiva

Mayor certeza de Preeclampsia:

- TA > 160/110 mm Hg
- Proteinuria 2 g/24 horas o >2+ por tira reactiva
- Creatinemia > 1.2 mg/dl
- Plaquetas < 100,000/mm³
- Hemólisis microangiopática (LDH elevada)
- ALT o AST elevada
- Cefalea persistente u otro trastorno cerebral o visual
- Dolor epigástrico persistente

Eclampsia

- Crisis convulsivas generalizadas que no guardan relación a otras causas en una mujer con preeclampsia

Hipertensión Crónica

- TA > 140/90 mm Hg antes del embarazo o diagnosticada antes de la semana 20 de gestación.
- Hipertensión diagnosticada por primera vez después de la semana 20 de gestación y persistente después de 12 semanas de puerperio.

Preeclampsia superpuesta a hipertensión crónica

- Proteínuria de inicio reciente > 300 mg/24 horas en mujeres hipertensas pero sin proteinuria antes de la semana 20 de gestación.

- Aumento súbito en la proteinuria o la presión arterial o el recuento de plaquetas < 100,000/mm³ en mujeres con hipertensión y proteinuria antes de la semana 20 de gestación.⁴

Variable	Preeclampsia	Preeclampsia
	Leve	Severa
Presión arterial sistólica	< 150 mm Hg	< 160 mm Hg
Presión arterial diastólica	< 100 mm Hg	> 110 mm Hg
Proteinuria	> 300 mg/24 h	> 5 g en 24 h
Cefalalgia	No	Sí
Anomalías visuales	No	Sí
Dolor abdominal alto	No	Sí
Oliguria	No	< 500 ml en 24 h
Convulsiones	No	Sí (eclampsia)
Creatinina sérica	Normal o ligeramente elevada < 1 g/ml	> 1 g/ml
AST	Normal o ligeramente elevada < 70 U/L	> 70 U/L

⁴ Davidson J.M., et al.

Bilirrubina	Normal o ligeramente elevada < 1.2 g/dl	> 1.2 mg/dl
Ácido úrico	Normal o ligeramente elevado < 6 mg/dl	> 8 mg/dl
LDH	Normal o ligeramente elevado < 600 U/L	> 600 U/L
Plaquetas	Normal o ligeramente elevada > 100 mil/mm3	< 100 000 /mm3
Edema pulmonar	No	Sí
Restricción del crecimiento	No	Sí
Oligohidramnios	No	Sí

3.3 Patofisiología.

La causa de la preeclampsia ha permanecido incierta. Se le ha descrito como la enfermedad de las teorías, debido a las múltiples hipótesis que se le han formulado para explicar su causa y hasta el momento su origen es incierto.

Desde 1903 J. Whitridge Williams sugirió sobre la fisiopatología de la preeclampsia: “La historia clínica y los hallazgos anatómicos brindan indicios presuntivos de que esta enfermedad se relaciona a la circulación de alguna sustancia tóxica en la sangre que da origen a la formación de trombos en la microvasculatura, con la consiguiente necrosis degenerativa y daño estructural de diferentes órganos”.⁵

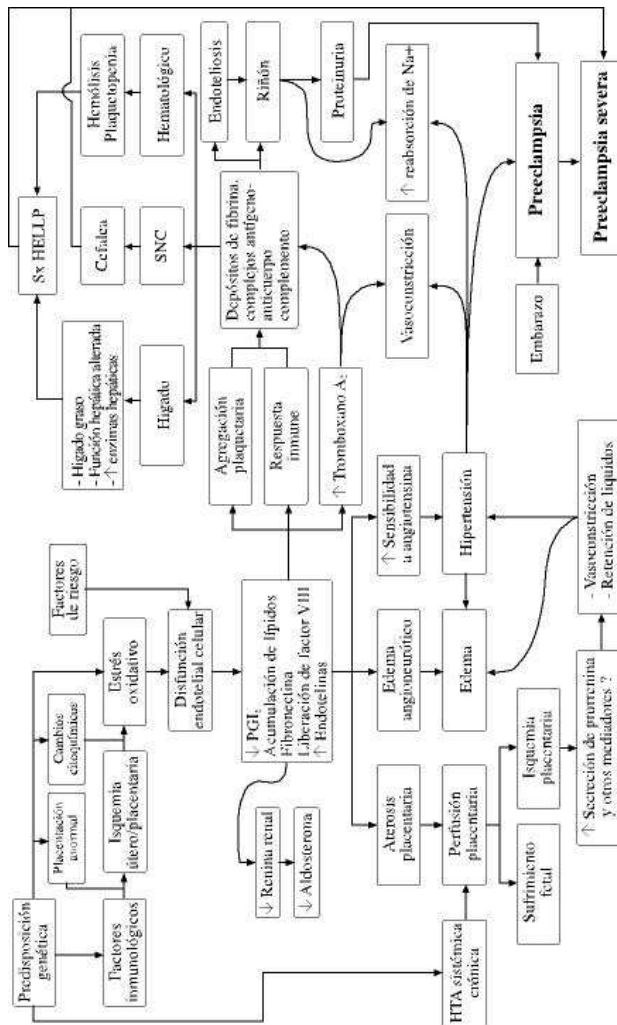
Se ha propuesto en la etiopatogenia de la preeclampsia una alteración de la perfusión placentaria y una disfunción endotelial. Es ésta la que ha sido identificada como la vía final en la patogénesis de la preeclampsia, pero no parece ser causada por la hipertensión, sino por daño tóxico. La invasión deficiente del trofoblasto hacia las arterias espirales es responsable de la mal adaptada circulación útero-placentaria. Las arterias espirales son remodeladas por el trofoblasto mediante invasión de sus paredes causando pérdida de la capa muscular y la lámina elástica interna (estas y otras alteraciones de la placentación parecen ser características derivadas de genes paternos). Esto convierte al sistema placentario normal de alto flujo y baja resistencia en un sistema de bajo flujo y alta resistencia que resulta en isquemia placentaria, que se cree es el desencadenante de este cuadro clínico, a través de sustancias liberadas por el útero o la placenta isquémica que afecta la función endotelial, ya sea por liberación de sustancias vasoconstrictoras o inhibición de las influencias vasodilatadores. Las células endoteliales activadas o dañadas por radicales libres de oxígeno, peroxidación de lípidos, quimiotaxis de células inflamatorias y agentes vasopresores causan vasoconstricción y promueven la trombosis y fibrosis, la coagulación vascular diseminada, la hipertensión y la lesión de múltiples órganos. El estrés oxidativo se ha propuesto como la liga entre las dos etapas del modelo de la preeclampsia.

Niños que nacen de mujeres con preeclampsia, con bajo peso al nacer, incrementan su riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular.

Chesley, autor a quién se le consideraba el padre de la investigación en preeclampsia creía que las mujeres que presentaban preeclampsia no necesariamente incrementaban su riesgo cardiovascular, cuando se ha visto que el riesgo de muerte por un episodio cardiovascular es ocho veces más frecuente en mujeres que presentaron preeclampsia. Según la escala de Framingham sobre el riesgo cardiovascular a 10 años, en donde se toman en cuenta los siguientes parámetros: edad, género, colesterol total, HDL, tabaquismo, presión sistólica, medicación para la presión arterial, se observa un riesgo

⁵ Lindheimer M.D., MD.

significativo en las pacientes que presentaron preeclampsia durante sus embarazos. Aunque se ha visto una disminución en la mortalidad por cáncer en éstas mujeres. Las mujeres con preeclampsia desarrollan un edema pronunciado de las células endoteliales a nivel glomerular y con ellos se forman depósitos de fibrina entre las células endoteliales y las células mesangiales. La membrana basal aumenta su grosor. Estos cambios son reversibles, pero los cambios funcionales no siempre lo son, ya que se ha visto la persistencia de la microalbuminuria de hasta 3 a 5 años posteriores al evento obstétrico en algunas mujeres.



3.4 Historia.

Volhard en 1918, basó su teoría en las observaciones de pequeños vasos sanguíneos en los lechos angulares, fondo de ojo y las conjuntivas bulbares, concepto que fue después comprobado por Hinselman en 1924 y por Landesman en 1954.

Brunner y Gavras en 1975, propusieron que éstos cambios conducían al daño de células endoteliales y a pérdidas entre ellas a través de las cuales se depositaban componentes sanguíneos, entre ellos plaquetas y fibrinógeno en el subendotelio.

McKay en 1965, corroboró que el depósito de fibrina predominaba en los casos fatales.

Abdul-Karim y Assali en 1961 observaron que las mujeres embarazadas presentaban refractariedad a vasopresores que se les administraba. Varios autores administraron sustancias como noradrenalina o angiotensina II comprobando esta refractariedad como Raab en 1956, y Talledo en 1968.

Everret y col. en 1978, observaron que la refractariedad a la angiotensina II en las mujeres embarazadas era eliminada por grandes dosis de inhibidores de prostaglandinas.

Walsh en 1985, observó que la producción de prostaciclina está disminuida significativamente y la de tromboxano A2 está aumentada durante la preeclampsia.

En 1988 Palmer y col describió el óxido nítrico, previamente denominado factor relajante derivado del endotelio, que es sintetizado por las células endoteliales a partir de L-arginina, y es un potente vasodilatador cuya ausencia o menor concentración también podría desempeñar algún papel en la etiología de los trastornos hipertensivos durante el embarazo.

Benedetto y col, en el 2000 describieron una producción aumentada de óxido nítrico en pacientes con preeclampsia. Aunque previamente en 1996 Morris y col. habían descrito que los cambios en las concentraciones de óxido nítrico en las mujeres con trastornos hipertensivos parecen ser la consecuencia de la hipertensión y no el acontecimiento desencadenante.

En 1995 Baker y col, comunicaron que el factor de crecimiento del endotelio vascular está aumentado en el suero de las mujeres con preeclampsia.

En el 2000 Simmons y col, estudiaron la resistencia vascular uteroplacentaria, medida mediante ecografía Doppler, y el factor de crecimiento del endotelio vascular placentario en mujeres embarazadas tanto con preeclampsia como sin ella. Estos autores observaron un aumento en el factor de crecimiento del endotelio vascular paralelo al de la resistencia de los vasos uteroplacentarios en las mujeres con preeclampsia. Por lo que concluyeron, que el aumento del factor de crecimiento del endotelio vascular placentario representa un mecanismo compensador que intenta restablecer el flujo sanguíneo uteroplacentario a la normalidad.

3.5 Factores de Riesgo.

- Nuliparidad / primipaternidad
- Cónyuge que haya sido padre de un embarazo con preeclampsia con otra mujer.
- Cónyuge hijo de madre con preeclampsia.
- Edad menor de 25 años y mayor de 35 años.
- Historia previa personal o familiar de preeclampsia
- Obesidad.
- Diabetes mellitus

- Resistencia a la Insulina
- Enfermedad renal
- Enfermedad de la colágena
- Trombofilia
- Embarazos múltiples
- Resistencia a la proteína C activada.
- Deficiencia de proteína S.
- Anticuerpos antifosfolípido.
- Esferocitosis.
- Hidrops fetalis.
- Anomalías cromosómicas (trisomía 13, triploidía).
- Mola hidatiforme.
- Dislipidemias.

La nuliparidad es considerado uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la preeclampsia, se dice que aumenta el riesgo de 5 a 10 veces en mujeres que han presentado preeclampsia en un embarazo previo. Se cree, esto es, por la reacción inmune que presenta la madre ante los antígenos paternos. Algunos autores sugieren que el riesgo aumenta si la madre es joven, menores de 15 años o bien mayores de 40 años (el riesgo de preeclampsia en un segundo embarazo aumenta 1.3 veces por cada 5 años que aumenta la edad materna). Algunas mujeres multíparas presentan un riesgo similar a las nulíparas de presentar preeclampsia, si el intervalo entre un embarazo y otro es de 10 años o más y se observa incrementado con el tiempo. El riesgo de preeclampsia disminuye después del primer embarazo.

Aún en ausencia de una obesidad franca, el incremento en el índice de masa corporal, previo y durante el embarazo, se asocia al desarrollo de la preeclampsia.

El antecedente materno de preeclampsia incrementa el riesgo de preeclampsia en la hija y en las parejas de sus hijos. Aproximadamente un 40 a un 50% de mujeres multíparas con diagnóstico de preeclampsia la desarrollaron en un embarazo posterior. Si la enfermedad se presentó antes de la semana 32 el riesgo aumenta casi un 40%.

Argumentos que apoyan la placentación anormal y la consecuente isquemia como el evento desencadenante de la preeclampsia son, el que la hipertensión en el embarazo es más común en pacientes con gestaciones múltiples (múltiples placentas), ocurre en embarazos molares (trofoblasto excesivo) y es aliviado con la expulsión de la placenta.

La placentación anormal debida a fallo de trofoblasto tiene una gran implicación, incluidas mutaciones específicas, como en los genes que codifican para metaloproteinasas que degradan matriz extracelular.

El antecedente de diabetes mellitus aumenta el riesgo de un 9 a un 66% en pacientes con nefropatía diabética preexistente. La masa total de la placenta generalmente es mayor en las mujeres diabéticas y en los embarazos múltiples, lo que favorece la posibilidad de una mala invasión trofoblástica.

El factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-2) es un homólogo de la insulina con acción mitógena, está presente en altos niveles en el citotrofoblasto. Por mecanismo de impronta genómica, el IGF-2 es expresado solamente por el alelo paterno en muchos tejidos adultos y fetales, incluidos la placenta. En modelos fetales de ratón la inactivación de la copia paterna del gen para IGF-2 resulta en restricción severa del crecimiento, hipótesis que sostiene el papel de este factor de crecimiento en la placentación.

Existe evidencia de que la hiperinsulinemia presenta una fuerte correlación con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, como elevación de glucosa, hipertensión arterial, elevación de triglicéridos, disminución del colesterol de alta densidad, elevación de los valores del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, aumento del índice cintura-cadera, hiperuricemia, microalbuminuria y bajo peso al nacer, considerándose, asimismo a la hiperinsulinemia en forma aislada como un factor de riesgo.

Las condiciones que cursan con resistencia a la insulina como fondo común y que se han agrupado en el denominado síndrome metabólico son: intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperuricemia, síndrome de ovario poliquístico y enfermedad cardiovascular, entre otras.

El riesgo asociado a la raza es menos claro, se ha mencionado que la raza hispana presenta un mayor riesgo en comparación con la caucásica.

Se han descrito asociaciones entre polimorfismos de genes para el Factor V Leiden, angiotensinógeno y factor endotelial de oxido nítrico.

Las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos tienen inhibición de la síntesis de PGI₂ y alteraciones vasculares de la placenta y arterias espirales, por lo que presentan abortos y preeclampsia.

Las deficiencias alimenticias que se han asociado al riesgo del desarrollo de preeclampsia son de calcio, zinc, vitaminas C y E y ácidos grasos esenciales n-3.

Este daño, sin embargo, parece ser multifactorial y la interacción entre factores maternos, placentarios, fetales y paternos como origen diverso de su causa.

3.5.1 Factores maternos: el daño endotelial es considerado como el principal responsable de la enfermedad. Sin embargo, resulta controvertido si el daño endotelial es la causa primaria o la manifestación secundaria de la enfermedad. Los signos del daño endotelial incluyen la hipertensión, la proteinuria, la anemia hemolítica microangiopática y la hipoperfusión orgánica.⁶

La preeclampsia es más frecuente en mujeres en las que sus madres desarrollaron preeclampsia durante su gestación.⁷

Existen alteraciones en algunas pruebas de laboratorio consistentes, en pacientes con preeclampsia, como niveles disminuidos de prostaciclina, con aumento en la relación tromboxano - prostaciclina, niveles elevados de endotelina -1 (factor de crecimiento derivado de las células endoteliales que produce vasoconstricción). Respuesta aumentada a la angiotensina II, a diferencia de su refractariedad en el embarazo normal. La resistencia a la insulina aumenta en las mujeres que presentan preeclampsia., aumento en los niveles de triglicéridos y ácidos grasos, y algunas citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, asociado al incremento de la resistencia a la insulina, IL-6, IL-1 alfa, IL-1 β , Ligando Fas, neurocinina-B y la arginina dimetil asimétrica (ADMA).⁸

Se ha observado un incremento en los niveles plasmáticos maternos del RNA mensajero sFlt-1,(fms-tirosin kinasa-1) una proteína plasmática que une y por ende inactiva proteínas angiogénicas, (factor de crecimiento vascular endotelial y factor de crecimiento placentario) disminuyendo sus concentraciones plasmáticas al mismo tiempo que la sFlt-1 se encuentra aumentada en el plasma y en la circulación placentaria, en mujeres con preeclampsia, hasta unas cinco semanas previas al inicio de la patología clínica. Esto concuerda con la hipótesis de que la preeclampsia es resultado de una exacerbación del estado antiangiogénico del embarazo a término.

⁶ Skjaerven R., et al.

⁷ Hjartardottir S., et al.

⁸ Levine R. J., et al.

Haller et al. observó un factor en las mujeres con preeclampsia que producía la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales haciéndolas más permeables, activando la cinasa C. Wallukat et al, identificó anticuerpos capaces de activar al receptor AT1 de la angiotensina II , éstos autoanticuerpos (AT1-1AA) aumentan aproximadamente al tiempo que los síntomas aparecen, y persisten hasta 6 semanas posterior al nacimiento del producto. Estos autoanticuerpos también se han encontrado en pacientes con hipertensión maligna y pacientes que presentan rechazo humoral a un transplante renal, por lo que no son específicos para la preeclampsia.

Estudios prospectivos en mujeres embarazadas que han desarrollado preeclampsia han mostrado niveles elevados de glucosa, insulina, triglicéridos, ácidos grasos y factor de necrosis tumoral alfa, así como niveles disminuidos de HDL.⁹

3.5.2 Factores fetoplacentarios: en la preeclampsia, la invasión del trofoblasto es incompleta (pseudovasculogénesis) de manera que las arterias espirales se mantienen como vasos de alta resistencia conservando su tono, lo que produce una disminución en la perfusión placentaria.

3.5.3 Factores Paternos: el genotipo fetal es resultado de una combinación de los componentes paternos y maternos, de ahí que la contribución paterna al feto debe ser importante en la patofisiología de la preeclampsia, ya que la invasión incompleta del trofoblasto y otras alteraciones de la placentación podrían ser características derivadas del padre.

El hecho de que la preeclampsia sea más frecuente en el primer embarazo o después de un cambio en la pareja sugiere que existe una interacción entre los anticuerpos maternos y los antígenos fetales derivados del padre.

También se han asociado mutaciones en algunos genes de probable origen paterno como en la renina, en el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2, el alelo T235 del angiotensinógeno, el factor V de Leiden y variantes del gen de la metilendetrahidrofolato reductasa.¹⁰

⁹ Yie S., et al.

¹⁰ Serrano N.C., et al.

3.5.4 Factores Genéticos: varios estudios han asociado la presencia de genes como posibles candidatos para el desarrollo de trastornos hipertensivos durante el embarazo. En Islandia se identificaron loci susceptibles en el cromosoma 2p13 y en el 2p25 y 9p13. En Australia y Nueva Zelanda se encontró en el cromosoma 2p, se han asociado otros cromosomas entre ellos los más importantes son el 4, 2q23, 11q23-24, 7q36, 12q, 3p, 15q, 10q y 22q, junto con estos estudios se ha relacionado el trastorno en algunos genes asociados al desarrollo de algunas sustancias vasoactivas relacionadas con desórdenes de la coagulación como la lipoproteína lipasa (LPL), 5-10 metilendetetrahidrofolato reductasa (MTHFR), glutation-S transferasa pi (GSTPI), factor V, apolipoproteína E, factor activador de plasminógeno inhibidor-1, epóxido microsomal hidrolasa 1 (EPHXI), factor sintetizador de óxido nítrico (AGT), angiotensinógeno y factor de necrosis tumoral alfa (TNF).¹¹

El genotipo del factor sintetizador de óxido nítrico endotelial ha sido el más involucrado en la patogénesis de la preeclampsia, el polimorfismo Glu298Asp.

El antígeno humano leucocitario-G (HLA-G) es un antígeno de clase I que a diferencia de las otras moléculas clase I (HLA-A, B y C), presenta una distribución restringida a tejidos que lo expresan y carece de polimorfismos. El HLA-G se expresa en el citotrofoblasto extraveloso de la placenta, ovocitos, embriones en estadios tempranos, el timo y monocitos activados.

Aunque el feto es alogénico a la madre, hay poca evidencia de interacciones aloinmunes de la unidad materno-fetal. Debido a su patrón de expresión única en la interfase materno-fetal, se ha supuesto que el HLA-G pudiera intervenir de manera importante en la tolerancia inmune materna al feto.

Se ha sugerido que el HLA-G pudiera presentar este efecto protector en la unidad feto-placentaria inhibiendo a las células natural killer (NK), previniendo la lisis y el efecto alotóxico de las células T citotóxicas, y modulando la respuesta de las células T TH1-TH2.

Se ha demostrado una disminución en la transcripción y en la traslación del gen para el HLA-G y por lo tanto, los niveles de HLA-G en el suero materno y en la placenta en mujeres que presentan preeclampsia.

¹¹ Levesque S., et al.

También existe la presencia de células T CD56, junto con las células NK en contacto con el trofoblasto extraveloso alogénico. Estas invaden la decidua, el miometrio subyacente, y las paredes de las arterias espirales durante la primera mitad del embarazo. El trofoblasto extraveloso expresa una combinación única de Moléculas de Histocompatibilidad tipo I: HLA-G, HLA-E y HLA-C, de éstas solamente el HLA-C es polimorfito y el alelo paterno se expresa en la superficie de las células del trofoblasto.¹²

Las células NK son linfocitos efectores y actúan mediante la producción de citocinas y quimiocinas. Las células NK uterinas CD56 expresan una variedad de receptores, incluyendo los receptores de inmunoglobulina de las células NK (KIR), se conocen dos haplotipos para las células KIR, tipo A y B. El haplotipo A tiene siete loci, pero solamente un receptor, KIR2DS4.

Las células NK uterinas son fenotípicamente y funcionalmente diferentes a las células NK en la sangre periférica. Su función consiste en modificar las arterias espirales, para incrementar el flujo sanguíneo a la unidad feto-placentaria.

Por lo que se ha llegado a interpretar que el control al flujo vascular fetal depende de la interacción alogénica entre las células KIR maternas y el HLA-C paterno expresado en el trofoblasto. Es así que, la función de las células NK uterinas durante el embarazo se ve influenciado por la combinación de dos genes polimórficos: el genotipo de las células KIR maternas y del trofoblasto (fetal) y los alotipos del HLA-C.¹³

¹² Hiby S.E., et al.

¹³ Henderson T.A., et al.

3.6 Cuadro Clínico

El inicio suele ser insidioso y no acompañarse de síntomas. Son frecuentes la cefalea, alteraciones visuales y dolor epigástrico. Hay aumento rápido de peso con edema de cara y manos, elevación de la tensión arterial y proteinuria, comienzan después de la semana 32 de gestación, pero puede aparecer antes, sobre todo en mujeres con neuropatía o hipertensión preexistente. Cuando la preeclampsia aparece en el primer trimestre es casi patognomónica de mola hidatiforme.

Rara vez la proteinuria precede a la hipertensión. En la preeclampsia la proteinuria puede variar de niveles mínimos (500 mg/dl) a niveles en rango nefrótico.

La hipertensión diastólica es notoria.

En el examen de fondo de ojo, hay estrechamiento arteriolar segmentario con aspecto húmedo brillante, indicador de edema de retina.

El edema de pulmón es una complicación, causado generalmente por insuficiencia ventricular izquierda.

La trombocitopenia puede ser marcada, ocurre en 5.4-10.9% de los embarazos y sugiere púrpura trombocitopénica idiopática y si se acompaña de signos neurológicos, recuerda a la púrpura trombocitopénica trombótica.

El dolor abdominal es frecuente, puede ser incluso de origen pancreático, y si la amilasa está aumentada es posible llegar al diagnóstico de pancreatitis aguda.

La excreción de ácido úrico está disminuida predominantemente debido a el aumento de la reabsorción tubular y decremento en su depuración renal; resultando en elevación de sus niveles séricos. El ácido úrico sanguíneo se correlaciona bien con la severidad de la enfermedad.

III. ESTUDIO

1. Título.

Relación Inmunogenética y factores de riesgo asociados a la Enfermedad Hipertensiva en el embarazo (preeclampsia), dentro de la población mexicana.

2. Objetivo.

Identificar en la población mexicana, que acude a un hospital privado en la ciudad de México, la prevalencia de algunos factores de riesgo asociados a los trastornos hipertensivos en el embarazo.

3. Definición de la Población Objetivo.

3.1 Características Generales

3.1.1 Criterios de Inclusión.

Mujeres embarazadas de un hospital privado en la ciudad de México, con diagnóstico previo o a su ingreso de algún tipo de trastorno hipertensivo según la “National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy”(2000)

- Hipertensión Gestacional
- Preeclampsia
- Hipertensión Crónica
- Preeclampsia superpuesta a una hipertensión crónica
- Eclampsia

Se incluyeron 3 pacientes con Síndrome de Hellp.

3.1.2 Criterios de exclusión.

Mujeres embarazadas de un hospital privado de la ciudad de México, con diagnóstico previo o a su ingreso del algún tipo de trastorno hipertensivo, que carecían de los criterios establecidos por la “National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy”(2000)

3.1.3 Criterios de eliminación.

Mujeres embarazadas de un hospital privado de la ciudad de México, con diagnóstico previo o a su ingreso del algún tipo de trastorno hipertensivo, cuyo ingreso al Hospital no culminó en el desenlace de la gestación.

3.2 Ubicación Espaciotemporal.

Se revisaron los expedientes de pacientes embarazadas de un hospital particular de la ciudad de México, de enero del 2003 a diciembre del 2005.

4. Diseño Estadístico.

Se definen las siguientes poblaciones estadísticas:

- 29 Pacientes con Hipertensión Gestacional
- 28 Pacientes con Preeclampsia Severa
- 13 Pacientes con Preeclampsia Leve
- 3 Pacientes con Síndrome de Hellp

Para cada una de estas poblaciones se consideraron las siguientes características (variables estadísticas):

1. Edad de la paciente (variable cuantitativa en años cumplidos).
2. Diagnóstico de ingreso (variable cualitativa)
3. Peso de la paciente a su ingreso (variable cuantitativa).
4. Talla de la paciente a su ingreso (variable cuantitativa).
5. Grupo sanguíneo (variable cualitativa).
6. Antecedente de Tabaquismo (variable cualitativa).
7. Número de gestas (variable cuantitativa).
8. Ganancia Ponderal durante el embarazo (variable cuantitativa).

El estudio se centro en estos factores de riesgo, de manera aleatoria, al ser datos confiables en un expediente clínico.

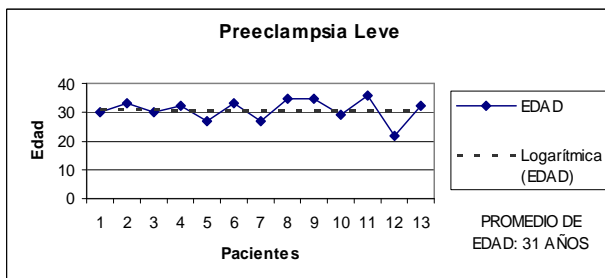
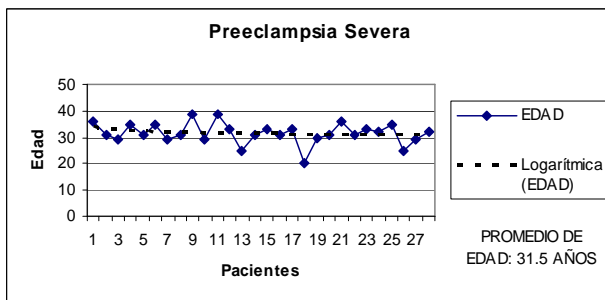
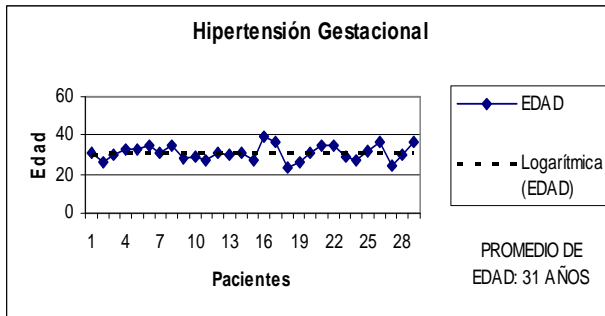
También se tomaron en cuenta los días de hospitalización y el manejo farmacológico, para el análisis final del estudio.

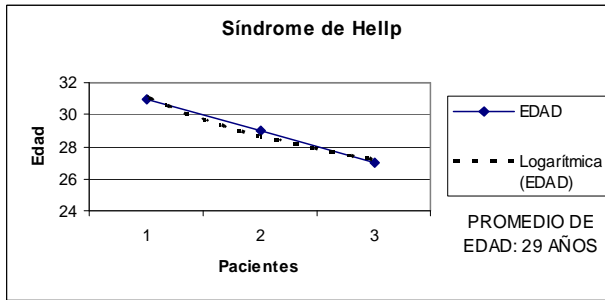
Se eliminaron dos pacientes con eclampsia debido a que no cumplían con los criterios antes mencionados .

Se tomaron en cuenta pacientes con síndrome de Hellp, debido a que algunos autores lo consideran parte de los trastornos hipertensivos durante el embarazo, a manera de comparativo.

Análisis de la edad de la paciente.

A continuación se presentan los histogramas de frecuencias relativas (porcentuales) de las edades de las pacientes por grupo de edad y por tipo de trastorno hipertensivo.





Nótese como el promedio de edad es de 31 años, a excepción de las pacientes con síndrome de Hellp que fue de 29 años.

Esta variable probablemente es representativa de la población de mujeres embarazadas que se atienden en este Hospital privado.

Análisis del diagnóstico de ingreso.

El diagnóstico de ingreso de las pacientes se registró bajo las siguientes categorías:

Hipertensión Gestacional

Preeclampsia Leve

Preeclampsia Severa

Eclampsia

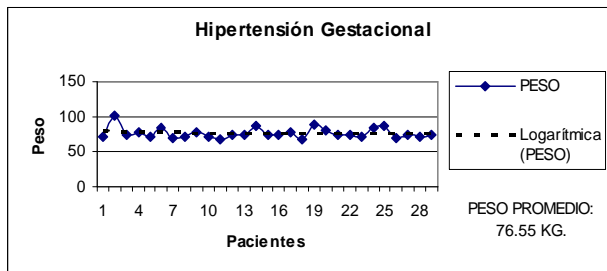
Síndrome de Hellp

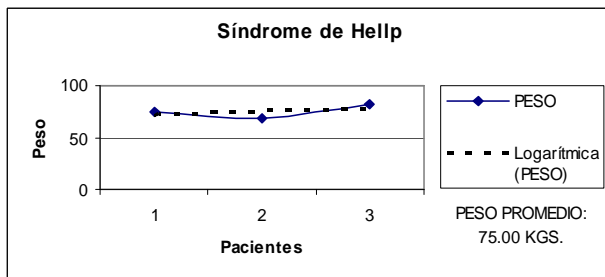
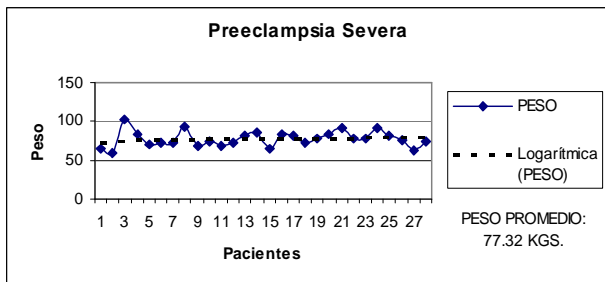
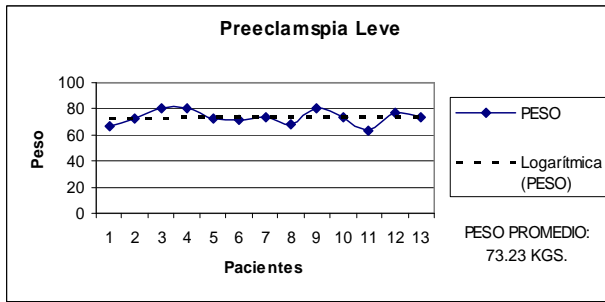
A continuación se presenta el conteo por tipo de diagnóstico de ingreso de cada paciente.

Dx Ingreso	Número de Pacientes
Hipertensión Gestacional	29
Preeclampsia Leve	13
Preeclampsia Severa	28
Síndrome Hellp	3
Total	73

Análisis del Peso de las Pacientes.

A continuación se presentan las gráficas con los pesos de las pacientes, por diagnóstico y por paciente, en kilogramos.



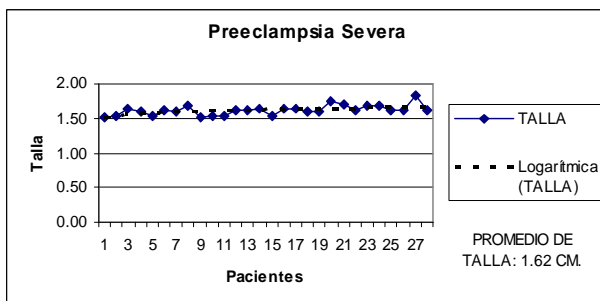
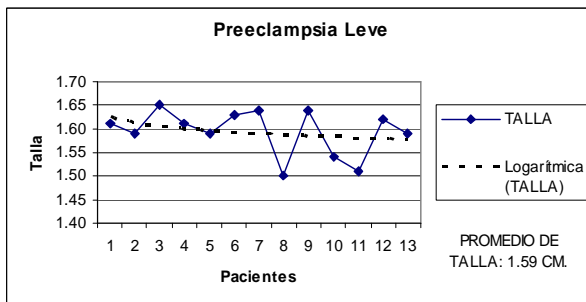
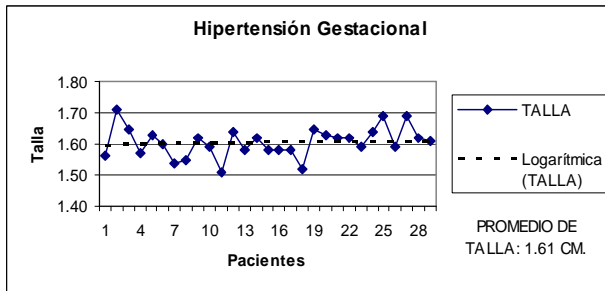


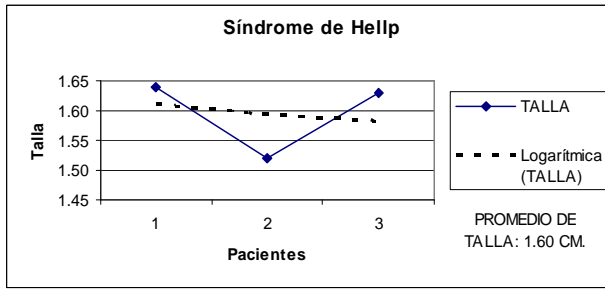
Se observa como el promedio de Peso entre las diferentes pacientes es de 75.525 Kg., como se observa en la siguiente tabla.

Diagnóstico	Promedio de Peso
Hipertensión Gestacional	76.55 Kg.
Preeclampsia Leve	73.23 Kg.
Preeclampsia Severa	77.32 Kg.
Síndrome Hellp	75.00 Kg.
Total	75.525 Kg.

Análisis de las Pacientes por Talla

A continuación se presentan los histogramas de las pacientes según su talla, en centímetros, por cada diagnóstico de ingreso.



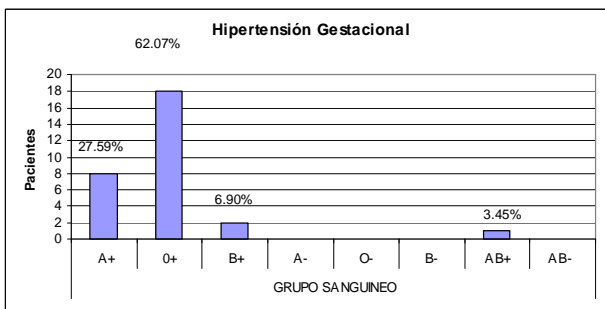


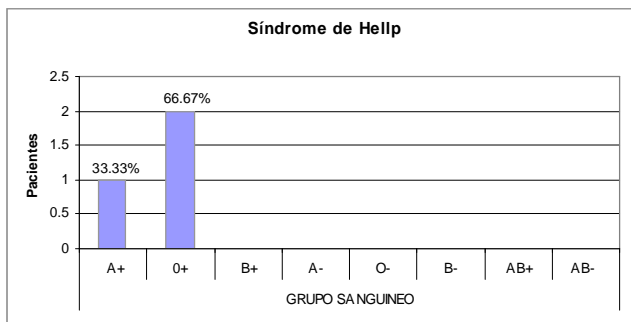
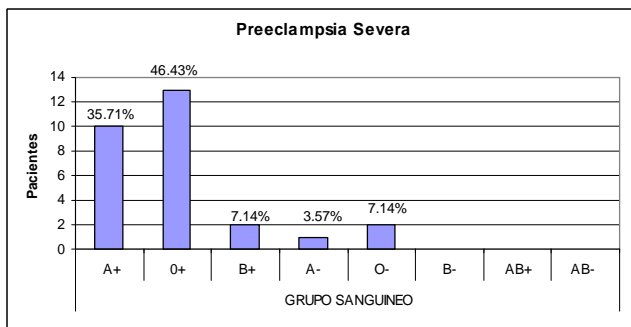
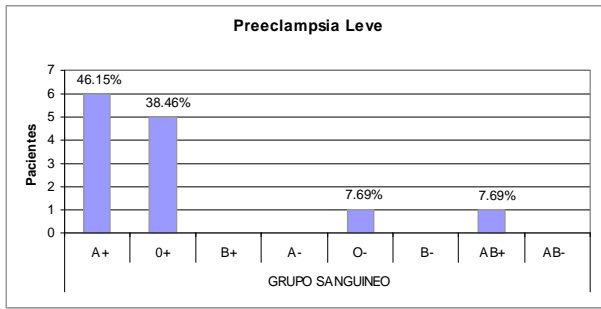
Se puede observar como el promedio de estatura por centímetros en las pacientes de 1.605 cm. como se observa en la siguiente tabla.

Diagnóstico	Talla Promedio
Hipertensión Gestacional	1.61 cm.
Preeclampsia Leve	1.59 cm.
Preeclampsia Severa	1.62 cm.
Síndrome Hellp	1.60 cm.
Total	1.605 cm.

Análisis del tipo Sanguíneo.

A continuación se exponen los histogramas de frecuencias relativas (porcentuales) del tipo sanguíneo, por cada paciente según cada grupo diagnóstico.



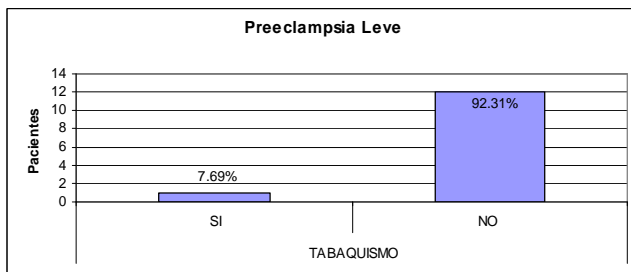
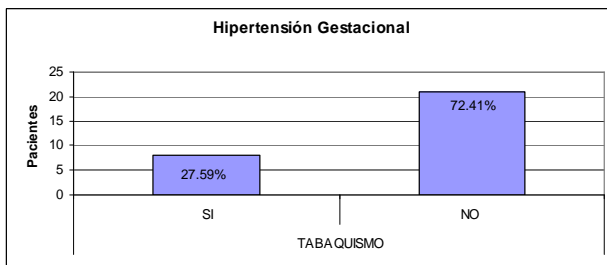


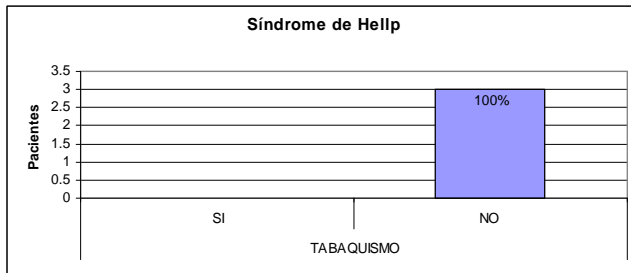
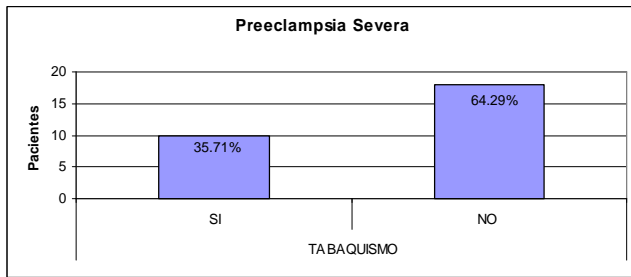
Se observa que en todos los grupos el grupo sanguíneo que predomina es el tipo, O Rh positivo, con un 53.40 % seguido del grupo A Positivo, esto concuerda con el tipo sanguíneo predominante en la población mexicana, como se observa en la siguiente tabla por promedios en general.

Grupo Sanguíneo	Porcentaje
O (+)	53.40 %
A (+)	35.69 %
B (+)	3.51 %
AB (+)	2.78 %
O (-)	3.70 %
A (-)	0.89 %
Total	100 %

Análisis del Tabaquismo

A continuación se exponen los porcentajes de pacientes con antecedentes de tabaquismo, según cada paciente y según cada grupo diagnóstico.



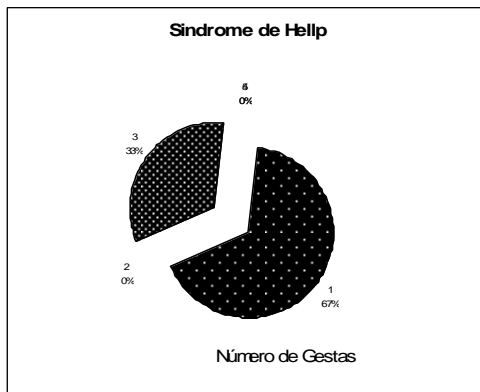
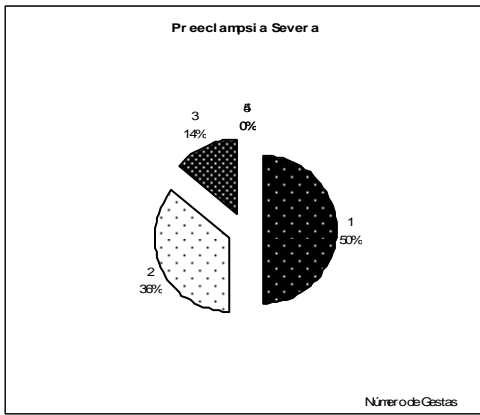
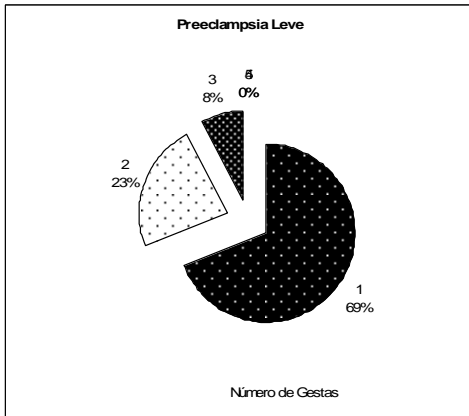
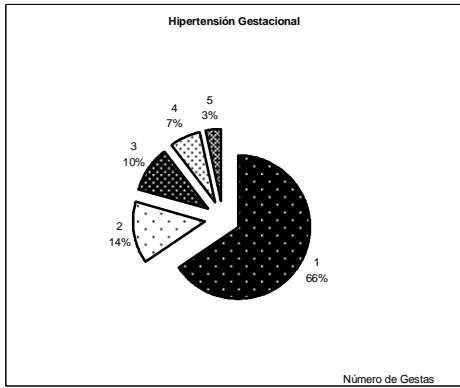


Se observa que en la mayoría de los grupos predomina la ausencia de tabaquismo, con un promedio general del 82.25 % como se expone en la siguiente tabla.

Diagnóstico	Tabaquismo Positivo	Tabaquismo Negativo
Hipertensión Gestacional	27.59 %	72.41 %
Preeclampsia Leve	7.09 %	92.31 %
Preeclampsia Severa	35.71 %	64.29 %
Síndrome de Hellp	0 %	100 %
Total	23.66 %	82.25 %

Análisis del número de Gestas.

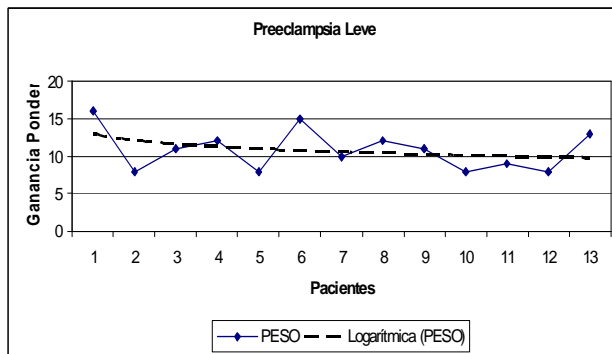
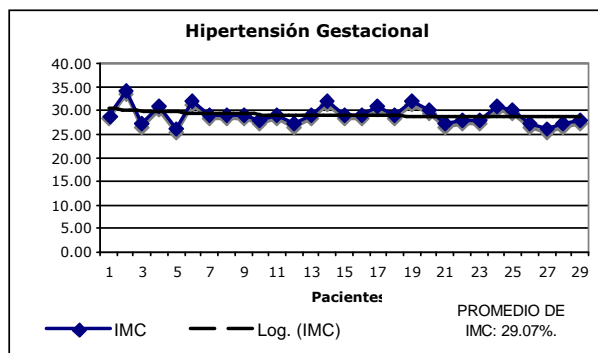
A continuación se describen las gráficas porcentuales del número de gestas por grupo diagnóstico .

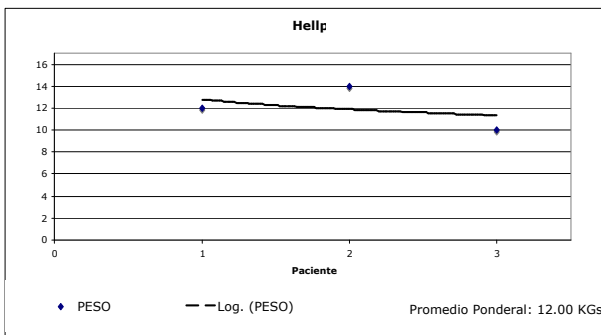
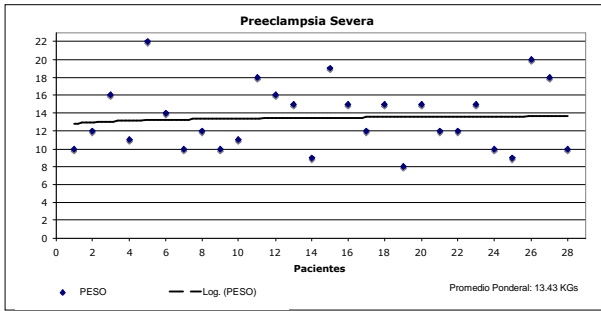


Se observa que en todos los grupo diagnósticos, el número de gestas que predomina, es el de primigestas.

Análisis de Ganancia Ponderal

A continuación se exponen las gráficas de la ganacia ponderal por grupo diagnóstico.

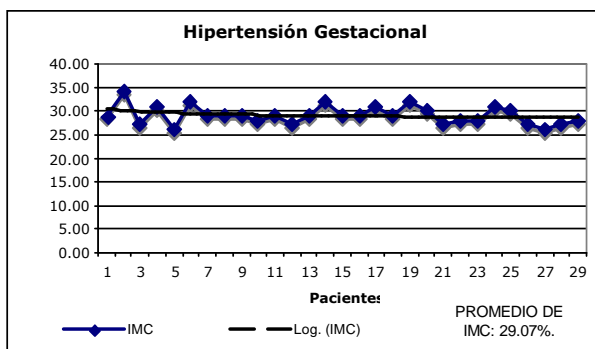


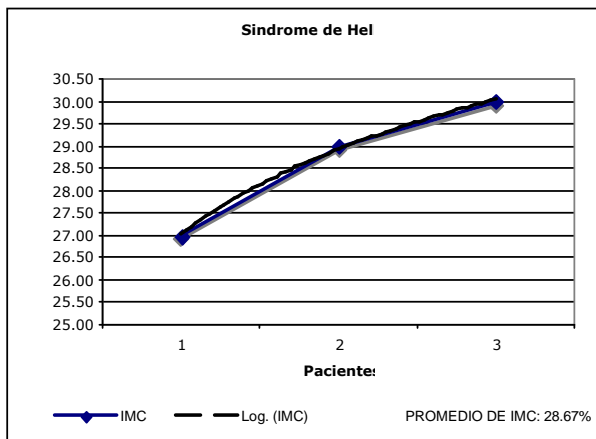
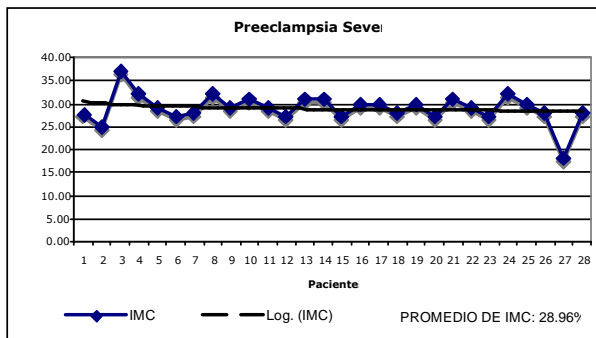
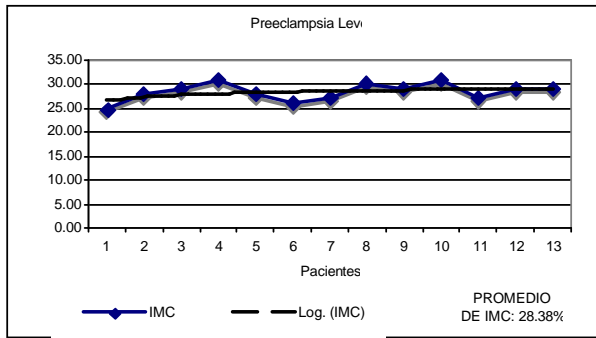


Se observan los promedios de cada grupo entre 10 Kg. y hasta 12 Kg., y el promedio general entre ellos fue de 11.90 Kg.

Análisis del Índice de Masa Corporal.

A continuación se observa el Índice de Masa Corporal por paciente y por grupo diagnóstico.





Se observa en todos los grupos que el promedio de Índice de Masa Corporal fue del 28 al 29%.

III. DISCUSIÓN.

Se observó una clara relación entre los diversos factores de riesgo mencionados, como lo son la nuliparidad, los embarazos gemelares, el aumento del índice de masa corporal, la ganancia ponderal y la ausencia de tabaquismo durante el embarazo para el desarrollo de trastornos hipertensivos durante el embarazo.

Debido al tipo de población que fue estudiada, dentro de un hospital privado y a que los datos fueron recopilados de los expedientes clínicos, no se realizó un análisis más detallado de otros factores de riesgo mencionados para este tipo de alteraciones. Es importante mencionar, la evaluación de la grasa corporal como un parámetro a tomar en cuenta en este tipo de pacientes en riesgo, ya que nos habla de los niveles de triglicéridos, y hasta cierto punto de cierta intolerancia a los carbohidratos, en aquellas pacientes en las que la distribución de la grasa corporal es centrípeta y tienden al desarrollo de diversas patologías asociadas al síndrome metabólico.

Gracias a este tipo de estudios podemos detectar pacientes que cuenten con factores de riesgo para el desarrollo de trastornos hipertensivos en el embarazo, y vigilarlas de una manera estrecha para así poder evitar complicaciones durante el embarazo, que pueden llegar a ser fatales, tanto para la madre como para el producto.

III. CONCLUSIONES.

En síntesis considerando cada grupo de manera individual previamente, y en conjunto se puede afirmar que:

- La edad promedio de las pacientes estudiadas en el presente estudio oscila entre los 31 años, por lo que esto no correlaciona con estudios previos, en donde se observa una mayor frecuencia entre grupos de edad menores de 15 años o mayores de 35 años, para el desarrollo de trastornos hipertensivos en el embarazo.
- Esta frecuencia de edad podría estar dada por el tipo de pacientes que acuden al hospital privado en la ciudad de México, en donde se realizó el presente estudio.
- El índice de masa corporal de las pacientes con los distintos tipos de trastornos hipertensivos en el embarazo fue mayor de 25, resultado acorde a citas previas, considerándolo como un importante factor de riesgo para el desarrollo de estas alteraciones.
- El grupo sanguíneo fue mencionado en este estudio de manera aleatoria, observando una mayor frecuencia en el grupo O, factor Rh positivo, esto solamente refleja el tipo sanguíneo más frecuente en la población estudiada, ya que no existen evidencias previas de alguna relación entre el grupo sanguíneo y la predisposición al desarrollo de algún trastorno hipertensivo en el embarazo.
- Se observó un porcentaje significativo de pacientes no fumadoras que presentaron algún tipo de trastorno hipertensivo en el embarazo en el presente estudio, resultado acorde a citas previas, en donde el tabaquismo se relaciona con una disminución en el riesgo para el desarrollo de trastornos hipertensivos en el embarazo.
- La mayoría de las pacientes en el presente estudio con la presencia de un trastorno hipertensivo en el embarazo, cursaron con su primer embarazo, lo que favorece la teoría sobre la exposición al trofoblasto y a los antígenos paternos por primera ocasión, considerándolo como un importante factor de riesgo.
- El predominio de pacientes primigestas en todos los grupos, acorde a estudios previamente mencionados, como un importante factor de riesgo, también se relaciona con la presencia de factores genéticos involucrados en la etiopatogenia de los trastornos hipertensivos en el embarazo.

- Durante el estudio se observan dos pacientes con embarazos gemelares y ambas presentaron preeclampsia severa, lo cual también se relaciona como factor de riesgo (trofoblasto excesivo)
- Se observa en este estudio una clara asociación entre los factores de riesgo mencionados previamente en la literatura y que pudieron ser corroborados dentro de este estudio, como variables medibles, dentro de un estudio de casos de tipo prospectivo.
- Debido a que los datos obtenidos para este estudio fueron recabados de los expedientes clínicos de un hospital privado, no se cuentan con suficientes datos relacionados como factores de riesgo, como son los niveles de glucosa, triglicéridos, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos, entre otros, ya que se trató de un estudio prospectivo.
- Es claro que aún falta mayor información en todas las ramas de la medicina, para esclarecer de manera más adecuada la fisiopatología de los trastornos hipertensivos en el embarazo.

V. BIBLIOGRAFIA

Broughton Pipkin F. Risk Factors for Preeclampsia. *N Engl J Med*, 2001;344(12), 925-926.

Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: Family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet and Gynecol*. 2005;193,965-72.

Davidson JM, Homuth V, Jeyabalan AJ, Conrad KP, Karumanchi A, Quaggin S, Dechend R, Luft F. *J Am Soc Nephrol* 15: 2440-2448, 2004.

Esplin MS, Faussett MB, Fraser A, Kerber R, Mineua G, Carrillo J, Varner MW. *N Engl J Med*, 2001;344(12):867-872.

Henderson TA, Saunders PTK, Moffett-King A, Groome NP, Critchley OD. Steroid Receptor Expression in uterine Natural Killer Cells. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2003, 88(1);440-449.

Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, Redman WG, Carrington M, Trowsdale J, Moffett A. Combinations of Maternal KIR and Fetal HLA-C Genes Influence the Risk of preeclampsia and Reproductive Success. *The Journal of Experimental Medicine* 2004;(10)1: 54-62.

Hjartardottir S, Leifsson BG, Geirsson RT, Steinhorsdottir V. Recurrence of hypertensive disorder in second pregnancy. *Am J Obstet and Gynecol*. 2006;194, 916-20.

Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, Takeda S, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2003, 88(5):2348-2351.

Koopman LA, Kopcow HD, Rybalow B, Boyson JE, Orange JS, Schatz F, Masch R,

Lockwood CJ, Schachter AD, Parker PJ, Strominger JL. Human Decidual Natural Killer Cells are a Unique NK Cell Subset with Immunomodulatory Potential. *J Exp Med.* 2003: 1201-1212.

Levesque S, Moutquin JM, Lindsay C, Roy MC, Rousseau F. Implication of an AGT Haplotype in a Multigene Association Study With Pregnancy Hypertension. *Hypertension* 2004: 71-78.

Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350;7.

Levine RJ, Qian C, Maynard SE, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi A. Serum sFlt1 concentration during preeclampsia and mid trimester blood pressure in healthy nulliparous women. *A J Obstet and Gynecol.* 2006: 194, 1034-41.

Lindheimer MD. Unraveling the mysteries of preeclampsia. *Am J Obstet and Gyneco,* 2005:193, 3-4.

Nurk E, Tell G, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Associations between Maternal Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and Adverse Outcomes of Pregnancy: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Medicine.* July 2004(117):26-31.

Park CW, Park JS, Shim SS, Jun JK, Yoon BH, Romero R. An elevated maternal plasma, but not amniotic fluid, soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) at the time of mid-trimester genetic amniocentesis is a risk factor for preeclampsia. *A J Obastet and Gyencol.* 2005:193, 984-9.

Ramanathan J, Bennett K. Pre-eclampsia: fluids, drugs, and anesthetic management. *Anesthesiology Clin N Am.* 21(2003) 145-163.

Resnik JL, Hong C, Resnik R, Kazanegra R, Beede J, Bhalla V, Maisel A. Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *A J Obstet and Gynecol.* 2005, 193:450-4.

Serrano NC, Casa JP, Diaz LA, Paez C, Mesa CM, Cifuentes R, Monterrosa A, Bautista A, Hawe E, Hingorani AD, Vallance P, Lopez-Jaramillo P. Endothelial Synthase Genotype and Risk of Preeclampsia. *Hypertension.* 2004:702-707.

Sibai Baha M. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *A J Obstet and Gynecol.* 2004:190, 1520-6.

Skjaevern R, Wilcox AJ, Lie RT. The Interval Between Pregnancies and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med,* Vol 346(1), 2002:33-38.

Solomon CG, Seely EW. Hypertension in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 35(2006) 157-171.

Solomon CG, Seely EW. Preeclampsia- Searching for the Cause. *N Engl J Med,* feb 2004:350(7), 641-642.

Thorsby E, Lie BA. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: Genes involved and possible mechanisms. *Transplant Immunology* 14 (2005) 175-182.

Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Girodano D, Ba'aqeel, Farnot U, Bersgsjo P, Bakketeig L, Lumbiganon P, Campodonico L, Al-Mazrou Y, Lindheimer M, Kramer M, for the World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. *A J Obstet and Gynecol,* 2006: 194, 921-31.

Wang Y, Gu Y, Zhang Y, Lewis DF. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: Decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. *A J Obstet and Gynecol.* 2004: 190, 817-24.

Wolf M, Shah A, Jimenez-Kimble R, Sauk J, Ecker JL, Thadhani R. Differential Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy among Hispanic Women. *J Am Soc Nephrol* 15:1330-1338, 2004.

Wolf M, Shah A, Jimenez-Kimble R, Sauk J, Ecker JL, Thadhani R. Differential Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy among Hispanic Women. *J Am Soc Nephrol* 15:1330-1338, 2004.

Yie SM, Li LH, Li YM, Librach C. HLA-G protein concentrations in maternal serum and placental tissue are decreased in preeclampsia. *Am J Obstet and Gynecol.* 2004;191, 525-9.

Yie SM, Taylor RN, Librach CL. Low Plasma HLA-G protein concentrations in early pregnancy indicate the development of preeclampsia later in pregnancy. 2005. *Am J Obstet and Gynecol* 193,204-8.