

Factores de riesgo asociados con la preeclampsia

Drs. Alejandro D. Teppa Garrán, José Terán Dávila

Servicio de Salud Reproductiva. Centro de Investigación Reproductiva de la Organización Mundial de la Salud. Maternidad "Concepción Palacios". Caracas, Venezuela

INTRODUCCIÓN

Se estima que la preeclampsia afecta aproximadamente al 7% de las embarazadas, y constituye la principal causa de morbilidad materno-fetal en muchas partes del mundo.

La evidencia histopatológica sugiere que la reducida perfusión placentaria ocasionada por un defecto durante la placentación, cuya causa se debe, posiblemente, a un mecanismo inmunogenético hasta ahora desconocido, es uno de los eventos iniciales de la preeclampsia; y por esta razón, muchos de los factores de riesgo para la preeclampsia se correlacionan con una menor perfusión placentaria (1).

La mayoría de los casos de preeclampsia ocurren en primigestas saludables, y por ello es importante establecer los factores de riesgo que pueden influir en el desarrollo de esta patología, entre los cuales cabe mencionar: edad materna extrema, estado socioeconómico, presencia de diabetes de la gestación, cambio de paternidad, aborto previo, mayor índice de masa corporal, hipertensión arterial crónica (HTAC) y ganancia de peso durante la gestación, entre otros. Sin embargo, no hay una paciente típica que nos permita identificarla previo a las manifestaciones clínicas, sino más bien existen, desde el punto de vista epidemiológico, una serie de mujeres con ciertas características, que se resumen, en menor o mayor grado, con riesgo para esta patología, las cuales estudiaremos en detalle a continuación.

Factores de riesgo

Edad materna

La incidencia de preeclampsia se reporta aumentada en mujeres cuya edad materna es menor de 21 años o mayor de 35 años (2). Torres y col. (3), han señalado, en un estudio realizado en la Unidad de Hipertensión Arterial de la Sala de Partos de la Maternidad "Concepción Palacios" (MCP), donde sólo ingresan pacientes con preeclampsia severa o eclampsia, un promedio de edad de 28 años, con mínima de 13 y máxima de 46.

Paridad

La preeclampsia es, predominantemente, una entidad que afecta a mujeres primigestas, una observación ya realizada por Mauriceau hace cuatro siglos (4). Sobre este particular, Hinselmann (5), realizó una revisión de 6 498 casos de la literatura, entre los cuales el 74% de las preeclámpticas eran primigestas, pudiendo calcular que existe un riesgo seis veces superior en este grupo de pacientes respecto a las multíparas. Asimismo, Chesley (2), también ha reportado que alrededor del 75% de las pacientes con preeclampsia son nulíparas. En este sentido, las nulíparas tienen un riesgo para preeclampsia estimado en 5% a 6%, en comparación con las multíparas, cuyo riesgo es menor al 1% (6). Mientras Torres y col. (3), encontraron un 55% de primigestas con preeclampsia en la MCP.

Por otra parte, las pacientes multíparas que desarrollan un síndrome de preeclampsia son diferentes de aquellas que lo presentan como primigestas, debido a que las primeras se asocian a mayor edad materna y, por tanto, a mayor prevalencia de HTAC, que predispone a padecer del síndrome.

Recibido: 16-11-00

Aceptado para publicación: 29-12-00

Por esta razón, es conveniente analizar estos dos grupos por separado (7).

La relación entre la primigravidad y la preeclampsia fue explicada por Redman (8), como consecuencia del desarrollo en las multíparas, de mecanismos inmunológicos protectores en contra de antígenos paternos. De esta manera, se han detallado varios factores de riesgo que podrían permitir el reconocimiento materno de antígenos paternos previo al embarazo y, por consiguiente, reducir el riesgo de preeclampsia, entre los cuales cabe mencionar el aborto previo inducido (9,10) y las relaciones sexuales de larga data antecediendo el embarazo (11); sin embargo, como consecuencia, existen otros factores que más bien incrementan el riesgo de preeclampsia, como una nueva paternidad (12) o las mujeres que usan métodos anticonceptivos de barrera (13). Por consiguiente, este tipo de relación aporta una base inmunológica en la preeclampsia, la cual revisaremos con mayor detalle más adelante.

Factores étnicos

Una creencia generalizada entre los médicos es que las pacientes de “raza” negra son más susceptibles a desarrollar un síndrome de preeclampsia-eclampsia que las pacientes blancas; no obstante, se piensa que esto es debido a la mayor prevalencia de HTAC entre las pacientes de “raza” negra, la cual se estima, según estudios epidemiológicos, tres veces superior. Por consiguiente, posiblemente un diagnóstico diferencial equívoco es el responsable de esta concepción ampliamente generalizada, resultado de una HTAC no diagnosticada.

Estado socioeconómico

A principios de este siglo, los obstetras pensaban que la preeclampsia era una condición que afectaba, fundamentalmente, a pacientes de clase social alta, aunque desde hace varias décadas se ha asociado con pacientes de bajo nivel socioeconómico (15). Existen varios trabajos donde no se ha observado este patrón, el cual puede ser resultado de una falsa impresión, confundida por la relación de la preeclampsia con la paridad, edad y grupo étnico (16).

Contrariamente, la eclampsia sí es una entidad que afecta, principalmente, a pacientes de bajo nivel socioeconómico. Esta relación se fundamenta en la mala calidad del control prenatal, debido a que regularmente el diagnóstico y tratamiento tempranos previenen su evolución.

Factor ponderal

Se ha observado que existe mayor incidencia de preeclampsia en primigestas obesas. La incidencia de preeclampsia se incrementa desde 4,3%, con un índice de masa corporal (IMC) menor a 20 kg/m², hasta 12,6%, cuando el IMC es mayor de 34 kg/m² (17). Stone y col. (18), comunicaron que la obesidad previa al embarazo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la preeclampsia. Es conocido que la obesidad es un factor de riesgo mayor para desarrollar enfermedades cardiovasculares (HTAC, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hiperuricemia, infarto del miocardio y accidentes cerebrovasculares). Por tanto, no es de extrañar, que ciertos aspectos fisiopatológicos asociados con la obesidad, también sean responsables de una mayor incidencia de preeclampsia en las pacientes obesas (17). Es interesante señalar, que el mecanismo que explica el mayor riesgo que tienen las pacientes obesas con relación al desarrollo de preeclampsia, podría obedecer a la presencia de un síndrome asociado a la resistencia a la insulina, la cual es más común en preeclámpticas (19).

Ganancia de peso durante el embarazo

El obstetra siempre registra la evolución del peso materno durante el control del embarazo, porque se está absolutamente seguro que el aumento más allá de los límites normales, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia. Sobre este particular, Sibai y col. (17), han reportado que una ganancia de peso mayor de 2 kg semanal, particularmente durante el tercer trimestre, se asocia a mayor riesgo para preeclampsia.

Factores nutricionales

La evaluación de los factores nutricionales y el riesgo de preeclampsia es confusa, porque la mayoría de estos trabajos recuerdan las experiencias durante las épocas de guerra, en las cuales el aporte calórico y proteico es mínimo, concluyéndose que una dieta baja en proteínas y calorías protege de padecer la preeclampsia. No obstante, se ha observado, que bajo estas circunstancias, también declinan los nacimientos en mujeres nuligestas, lo cual explicaría esta falsa concepción vigente durante décadas (7). Por consiguiente, hay que resaltar que es muy importante una buena nutrición para garantizar la salud fetal, reducir la tendencia a la hipovolemia y mantener un estado de normoperfusión durante el embarazo (20).

Del mismo modo, numerosos factores dietéticos han sido relacionados con la preeclampsia, entre los cuales se mencionan el calcio, la l-arginina, el magnesio, el zinc, los ácidos grasos omega-3 y las vitaminas E y C, aunque diferentes ensayos clínicos adecuadamente aleatorizados y recientemente publicados, no muestran en forma consistente que su suplementación durante el embarazo disminuya el riesgo para preeclampsia (21).

Condiciones médicas preexistentes

Otros factores, que los trabajos muestran sistemáticamente asociados con un incremento en la incidencia de la preeclampsia, incluyen las condiciones médicas preexistentes, tales como la HTAC, la diabetes mellitus y el hipertiroidismo. Las mujeres con HTAC son diez veces más propensas al desarrollo de preeclampsia (22). Además, estas pacientes muestran que mientras mayor sea la severidad y la evolución de la enfermedad, el riesgo para desarrollar preeclampsia será superior (23). De manera similar, se ha encontrado una incidencia superior de preeclampsia entre pacientes con diabetes mellitus (10%), en comparación con controles (4%), aunque relacionado, fundamentalmente, a un mal control metabólico, severidad y duración de la enfermedad, lo cual puede obedecer a una vasculopatía diabética subyacente (24). Por último, aunque el hipertiroidismo es poco frecuente durante el embarazo (0,2%), tiene entre sus complicaciones a la preeclampsia (25).

Factores obstétricos

Se considera que factores de tipo obstétrico como los embarazos múltiples, la mola hidatidiforme, el *hydrops fetalis* y el polihidramnios, predisponen a un riesgo superior para el desarrollo de la preeclampsia, lo cual posiblemente se relacione con un tamaño placentario excesivo y una menor perfusión placentaria. El riesgo de preeclampsia se eleva hasta 10% a 20% en los embarazos dobles, hasta 25% a 60% en los triples, y puede llegar hasta 90% en los cuádruples (26). La mola hidatidiforme reviste un interés particular, pues muestra un marcado incremento del riesgo de preeclampsia y aporta además, evidencia del papel de los genes paternos en la patogenia de la preeclampsia, debido a que en este caso, todos los genes que originan este tejido son paternos (27).

La presencia de *hydrops fetalis*, sea de origen no inmunológico o por complicación de una isoimmunización, se asocia a una interesante variedad de

preeclampsia en aproximadamente el 50% de los casos, caracterizada por un inicio temprano, con signos y síntomas de preeclampsia como HTA, edema y proteinuria masiva, aunque en muy raras ocasiones, la complicación alcanza el grado de eclampsia (28).

Finalmente, es cuestionable la asociación del hidramnios con la preeclampsia por sí mismo, pues parece más bien obedecer a su relación con los embarazos múltiples, la diabetes mellitus y el *hydrops fetalis* (15).

Síndrome antifosfolípidos

Existe una serie de trabajos que asocian a la preeclampsia con ciertos fenómenos autoinmunes. Sobre este particular, Milliez y col. (29), observaron que el 16% de las preeclámpticas presentan anticuerpos antifosfolípidos, en comparación con el 3% de la población normal. También, Branch y col. (30), reportaron que el 50% de las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos presentes tenía preeclampsia y el 25% presentaba preeclampsia severa. De esta manera, no es de extrañar la asociación entre ambas condiciones, pues muestran algunos caracteres similares como áreas de infarto placentario, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), trombocitopenia y lesiones endoteliales. Además, los anticuerpos antifosfolípidos pueden fijarse en antígenos presentes en los vasos placentarios y causar alteraciones en la perfusión placentaria por aumento en la secreción de tromboxano A2 (TXA2) (31).

Antígenos paternos

Existen varias publicaciones que aportan evidencia del aumento en la incidencia de preeclampsia cuando se presenta un cambio de paternidad (12,32). Se ha reportado que una exposición prolongada al semen del compañero sexual, previo al embarazo, tiene un efecto "protector" para el desarrollo de preeclampsia. De esta manera, se observa una mayor incidencia de preeclampsia en mujeres que han utilizado métodos anticonceptivos de barrera, tales como diafragma y condones, con respecto a usuarias de anticonceptivos orales o de dispositivos intrauterinos (13).

Robillard y Hulsey (11), reportaron mayor riesgo para desarrollar preeclampsia cuando existe menor tiempo de vida sexual con la pareja previo a la concepción, cuando observaron una duración media de convivencia de 7,4 meses para las primigestas que desarrollaron preeclampsia, a diferencia de un promedio de 17,6 meses en mujeres con embarazos normales. Estos mismos autores, indican un

comportamiento parecido en múltiparas que desarrollaron preeclampsia, cuando realizaron un cambio de compañero sexual. Para este caso, las múltiparas que desarrollaron preeclampsia tenían un tiempo de vida marital promedio de 6,2 meses comparado con 15,7 meses de los controles.

En esta misma línea de investigación, Smith y col. (1), han señalado mayor incidencia de preeclampsia en mujeres que se embarazaron con semen de donante, en comparación con las que se utilizó semen de su pareja sexual, con la cual se había mantenido previamente relaciones sexuales sin protección durante más de un año. Debido a que el semen fue lavado previo a las inseminaciones, estos autores explican que el desarrollo de la preeclampsia en ambos grupos se relaciona con un factor antigénico sobre el espermatozoide, y no presente en el fluido seminal, el cual fue removido. De forma similar, los embarazos con donación de oocitos tienen más probabilidad de ser afectados por la preeclampsia (33). Sin embargo, es razonable destacar, que ninguno de estos trabajos realiza ajustes sobre mayor edad materna y más posibilidad de embarazos múltiples, lo cual es frecuente en pacientes incluidas en programas de infertilidad, lo que podría distorsionar los resultados comentados.

Por otra parte, también se ha reportado que pacientes que recibieron transfusiones de sangre con anterioridad, muestran menor incidencia de preeclampsia, lo cual posiblemente se pueda explicar por el desarrollo de anticuerpos bloqueantes protectores (34). Y por último, cabe mencionar la existencia de trabajos que demuestran mayor incidencia de preeclampsia mientras mayor es la semejanza de los sistemas del antígeno leucocitario humano (HLA) entre la madre y el feto (35).

Factores genéticos

Muchos estudios son consistentes con la hipótesis de que la preeclampsia puede ser heredada, con un patrón hereditario considerado por la mayoría como autosómico recesivo.

Para calcular la frecuencia de expresión genética en la población, uno de los métodos empleados es la ecuación de Hardy-Weinberg, con la cual se calcula una frecuencia genética para preeclampsia del 0,2% a 0,25% que, extrapolada a la población general, cuya incidencia global promedia el 5%, daría una incidencia esperada de 22% entre las hijas de las pacientes con preeclampsia y de 39% entre sus hermanas (6).

En la práctica, Chesley y Cooper (36), encontraron que la incidencia de preeclampsia era de 37% en hermanas, 26% en las hijas y 16% en las nietas, a diferencia del 6% en las nueras. Por otra parte, como se comentó previamente, estudios de biología molecular, muestran asociación entre genes del sistema HLA y la eclampsia (37). No obstante, es difícil establecer un modelo de herencia, debido a la confluencia con otros factores de infertilidad o esterilidad, que no permiten identificar a todos los casos con exactitud.

Hace poco tiempo, Grandone y col. (38), encontraron una incidencia de 10,5% de portadoras de mutaciones en el factor V Leiden entre una población de pacientes preeclámpticas, la cual era de 2,3% en los casos controles, estimándose un riesgo relativo de 4,9. La mutación del factor V Leiden permite que estas moléculas retengan su actividad procoagulante y, por tanto, las pacientes portadoras están predispuestas a fenómenos tromboembólicos.

Recientemente, Brand y col. (39), han establecido la relación entre variantes moleculares del gen del angiotensinógeno y la HTA esencial y, por consiguiente, se postuló una implicación similar para las pacientes preeclámpticas. Sobre este último punto, Ward y col. (40), ya habían evidenciado una asociación de la variedad M235T del gen angiotensinógeno y la preeclampsia.

Condiciones genéticas fetales

Varias condiciones cuando están presentes en el feto se relacionan con la preeclampsia, entre las cuales cabe mencionar: las triploidias (41), deficiencia de la enzima 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (42), la trisomía 13 (43) y el síndrome de Beckwith-Weidemann (44).

La triploidia podría suponer un incremento del material genético paterno, que en forma similar a la mola hidatidiforme, soportaría el aumento del riesgo para preeclampsia (41). La deficiencia de la enzima fetal 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, se ha asociado al hígado agudo graso del embarazo y al síndrome HELLP, ambas condiciones asociadas a patología hepática (42). En el caso de fetos con trisomía 13, la relación con preeclampsia se asocia a una invasión trofoblástica anormal (43). Finalmente, el síndrome de Beckwith-Weidemann es una entidad autosómica recesiva, consecuencia de una mutación sobre el gen p57 del cromosoma 11, que produce sobrecrecimiento fetal y placentario (44).

Tabaquismo

En un importante estudio prospectivo y multicéntrico, Sibai y col. (10), reportaron la existencia de una relación inversa entre el mal hábito de fumar cigarrillos y el riesgo para preeclampsia; no obstante, en su estudio, este riesgo fue menor para aquellas pacientes que dejaron de fumar al iniciar el embarazo (riesgo relativo de 2,7), a diferencia de las que continuaron fumando durante todo el embarazo (riesgo relativo de 3,7) y aquellas consideradas no fumadoras (riesgo relativo de 5,9). Más aún, Conde-Agudelo y col. (45), recientemente publicaron una revisión que evalúa el riesgo de preeclampsia asociado al mal hábito tabáquico, en el cual concluyen que, tanto los estudios prospectivos como los retrospectivos, muestran una relación inversa entre ambos factores, promediando un riesgo relativo de 0,68. Estos autores señalan además, que el efecto protector del cigarrillo es dosis dependiente, al observar la menor incidencia de preeclampsia entre las fumadoras de más de 10 cigarrillos por día.

No obstante, hay que resaltar en este punto, que el mal hábito de fumar cigarrillos durante la gestación se asocia a mayor morbimortalidad perinatal, por tanto, las mujeres que fuman, deben ser aconsejadas para dejar esta mala costumbre tan pronto inician su embarazo o se encuentran planificando el mismo (46). Debemos recordar que el fumar cigarrillos durante el embarazo se ha asociado a abortos espontáneos, RCIU, prematuridad, bajo peso al nacer, desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa y muerte perinatal (45).

El mecanismo biológico por el cual el cigarrillo reduce la incidencia de la preeclampsia (en alrededor del 32%) no se conoce; sin embargo, varios trabajos ofrecen ciertos indicios al respecto. Sobre este particular, Goerig y col. (47), evidenciaron que la nicotina, uno de los componentes del humo del cigarrillo, inhibe la producción del TXA₂, posiblemente a través del bloqueo de la enzima tromboxano sintetasa. La nicotina también puede actuar directamente sobre los receptores nicotínicos de la placenta, liberándose acetilcolina placentaria, que facilita la descarga del óxido nítrico, el factor relajante endotelial (48). Otros efectos del cigarrillo que pudieran explicar la disminución del riesgo para preeclampsia, pueden ser mediados por inhibición de la producción de citoquinas (49) y un efecto antioxidante (50).

Migraña

Hace tiempo, Rotton y col. (51), mencionaron que las pacientes cuya migraña no mejora durante el embarazo también presentan mayor predisposición para la preeclampsia, y Marcoux y col. (52), observaron una frecuencia de migraña en pacientes preeclámpticas de 16%, mientras en pacientes con hipertensión de la gestación fue de 12%, en comparación con los controles de 8%.

Depresión y ansiedad

Muy recientemente, Kurki y col. (53), han reportado un mayor incremento en la incidencia de preeclampsia en las pacientes que desde el inicio de su embarazo presentan depresión y ansiedad en comparación con las normales.

Altitud

Es de interés destacar que algunos trabajos epidemiológicos han señalado que el riesgo de preeclampsia se incrementa cuando las mujeres viven en zonas muy altas. En este sentido, estas mujeres tienen menor volumen sanguíneo y saturación de oxígeno, por tanto, parece ser que la relación causal observada pueda ser mediada por hipoxemia (54).

Factores sin relación

Existen elementos como el grupo sanguíneo o factor Rh, así como el consumo de alcohol durante el embarazo, que hasta ahora las evidencias no muestran asociación con riesgo para desarrollar preeclampsia (17).

Factores cuestionables

Existe una serie de factores señalados en algunos estudios epidemiológicos (15,17), que podrían estar en relación con la aparición de preeclampsia, pero en muchos de ellos resulta cuestionable su asociación. Entre ellos cabe mencionar: cambios bruscos del clima, infecciones urinarias durante la gestación, estado marital, altura, grado de instrucción, residencia en ciudades respecto a áreas rurales, cabello rubio o pelirrojo en comparación con castaño y separación de los incisivos superiores.

Agradecimiento

Los autores agradecen al Dr. Oscar Agüero, Jefe del Servicio de Investigaciones de la MCP, por su gentileza en la revisión del presente trabajo.

Cuadro 1

Factores de riesgo asociados con la preeclampsia

Sin relación

Grupo y factor sanguíneo, "raza" negra, consumo de alcohol, infecciones urinarias, cambios bruscos del clima, estado civil, tamaño, grado de instrucción, residencia en ciudades respecto a áreas rurales, cabello rubio o pelirrojo en comparación con castaño y separación de los incisivos superiores.

Factores protectores

Métodos anticonceptivos no barrera, transfusiones de sangre, tabaquismo, aborto inducido previo, tiempo largo de convivencia con la pareja previo a la gestación.

Riesgo aumentado

Edad materna extrema, bajo nivel socioeconómico, obesidad, nutrición inadecuada, primiparidad, cambio de paternidad, usuaria de métodos anticonceptivos de barrera, exposición prolongada al semen de la pareja, donación de gametos, semejanza sistema HLA materno-fetal, antecedentes familiares, mutación factor V Leiden, gen angiotensinógeno, triploidias, deficiencia fetal de la enzima 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga, trisomía 13, síndrome de Beckwith-Weidemann, mola hidatidiforme, *hydrops fetalis*, hidramnios, embarazo múltiple, HTAC, diabetes mellitus, hipertiroidismo, síndrome antifosfolípidos, migraña, altitud, depresión y ansiedad.

Cuadro 2

Riesgo relativo de algunos factores asociados a mayor incidencia de preeclampsia

Factor de riesgo	Riesgo relativo
Diabetes mellitus	2:1
Migraña	2:1
Edad > 35 años	3:1
Depresión y ansiedad	3:1
Embarazos múltiples	4:1
Historia familiar	5:1
<i>Hydrops fetalis</i>	5:1
Mutación factor V Leiden	5:1
Nuliparidad	6:1
HTAC 10:1	
Síndrome antifosfolípidos	10:1
Enfermedad renal crónica	20:1
Gen T235 angiotensinógeno	
Homocigoto	20:1
Heterocigoto	4:1

REFERENCIAS

1. Smith GN, Walker M, Tessier JL, Miliar 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;177:455-458.
2. Chesley LC. History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1984;27:801-820.
3. Torres L, Sanabria M, Mejias L, Hernández C, Fleitas F. Primeras experiencias de la Unidad de Hipertensión Inducida por el Embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1992;53:23-26.
4. Mauriceau F. *Traité des maladies des femmes grosses, et celles qui sont accouchées, enseignant la bonne et véritable méthode pour bien aider.* Paris: d'Houry; 1694;28.
5. Hinselmann H. *Die eklampsie.* Bonn: Cohen; 1924.
6. O'Brien WF. The prediction of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:351-364.

7. Chesley LC. *Hypertensive disorders in pregnancy.* New York: Appleton-Century-Crofts; 1978.
8. Redman CWG. Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1991;15:257-262.
9. Seidman DS, Ever-Hadani P, Stevenson DK, Gale R. The effect of abortion on the incidence of pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;33:109-114.
10. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, Paul RH, and the National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: A prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:642-648.
11. Robillard P, Hulsey TC. Association of pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1996;347:619.
12. Feeney JG, Scott JS. Preeclampsia and changed paternity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980;11:35-38.
13. Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA* 1989;262:3143-3147.
14. Mengert WF. Racial contrasts in obstetrics and gynecology. *J Natl Med Assoc* 1966;58:413-415.
15. Chesley LC. Hipertensión durante la gestación: conceptos y perspectivas. En: Iffy L, Kaminetzky HA, editores. *Obstetricia y perinatología. Principios y práctica.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1992.p.1276-1280.

16. Davies AM, Czaczkes JW, Sadovsky E. Toxemia of pregnancy in Jerusalem: I. Epidemiological studies of a total community. *Isr J Med Sci* 1970;6:253-258.
17. Sibai BM, Walker M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalano PM, Goldenberg RL, Joffe G, for the Calcium for the Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group, Memphis, Tennessee, and Bethesda, Maryland. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1003-1010.
18. Stone J, Lockwood C, Berkowitz G, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz R. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994;83:357-362.
19. Suhonen L, Teramo K. Hypertension and preeclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:269-273.
20. Brewer TH. Role of malnutrition in pre-eclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:281-285.
21. Sibai BM. Prevention of preeclampsia: A big disappointment. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1275-1278.
22. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:410-416.
23. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risks factors for preeclampsia, abruptio placentae and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998;339:667-671.
24. Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie MI. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:505-508.
25. Hamburger JJ. Diagnosis and management of Grave's disease in pregnancy. *Thyroid* 1992;2:219-223.
26. Malone FD, Kaufman GE, Chelmow D, Athanassiou A, Nores JA, D'Alton ME. Maternal morbidity associated with triplet pregnancy. *Am J Perinatol* 1998;15:73-77.
27. Page EW. The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus, and placental origin of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1939;37:291.
28. Scott JS. Pregnancy toxemia associated with hydrops foetalis, hydatidiform mole and hydramnios. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1958;65:689-693.
29. Milliez J, Lelong F, Bayani N, Jannet D, el Medjadji M, Latrous H, et al. The prevalence of autoantibodies during third trimester pregnancy complicated by hypertension or idiopathic growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:51-56.
30. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An updated of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992;80:614-618.
31. Vinatier D, Monnier JC. Pre-eclampsia physiology and immunological aspects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61:85-97.
32. Robillard P, Hulsey TC, Alexander GR, Keenan A, de Caunes F, Papiernik E. Paternity patterns and risk of preeclampsia in the last pregnancy in multiparae. *J Reprod Immunol* 1993;24:1-12.
33. Blanchette H. Obstetrics performance of patients after oocyte donation. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1803-1809.
34. Feeny JG, Toverly LAD, Scott JS. Influence of previous blood-transfusion of pre-eclampsia. *Lancet* 1977;1:874-875.
35. Schneider K, Knutson F, Tamsen L, Sjoberg O. HLA antigen sharing in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1994;37:87-90.
36. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single-gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:898-908.
37. Johnston N, Moodley J. Genetic control of susceptibility to eclampsia and miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:369-373.
38. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Cappucci G, Paladini D, Martinelli P, et al. Factor V Leiden, C >TMTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. *Thromb Haemost* 1997;77:1052-1054.
39. Brand E, Ringel J, Sharma AM. Role of the angiotensinogen gene for essential hypertension. *Herz* 2000;25:15-25.
40. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with pre-eclampsia. *Nat Gen* 1993;4:59-61.
41. Broekhuizen FF, Elejalde R, Hamilton PR. Early-onset preeclampsia, triploidy and fetal hydrops. *J Reprod Med* 1983;29:223-226.
42. Treem WR, Shoup ME, Hale DE, Bennett MJ, Rinaldo P, Millington DS, et al. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase. Factores de riesgo asociados con la preeclampsia
43. Boyd PA, Lindenbaum RH, Redman C. Pre-eclampsia and trisomy 13: A possible association. *Lancet* 1987;2:425-427.
44. McCowan L, Becroft DM. Beckwith-Wiedemann syndrome, placental abnormalities, and gestational proteinuric hypertension. *Obstet Gynecol* 1994;83:813-817.
45. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizán JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1026-1035.
46. Meyer RB, Tonascini JA. Maternal smoking, pregnancy complications, and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:494-502.
47. Goerig M, Ullrich V, Schettler G, Foltis C, Habenicht A. A new role for nicotine: selective inhibition by direct interaction with thromboxane synthase in human promyelocytic leukaemia cells differentiating into macrophages. *Clin Invest* 1992;70:239-243.

48. Sastry BV, Hemontolor ME, Olenik M. Prostaglandin E₂ in human placenta: Its vascular effects and activation of prostaglandin E₂ formation by nicotine and cotinine. *Pharmacology* 1999;58:70-86.
49. van Dijk AP, Meijssen MA, Brouwer AJ, Hop WC, van Bergeijk JD, Feyerabend C, et al. Transdermal nicotine inhibits interleukin 2 synthesis by mononuclear cells derived from healthy volunteers. *Eur J Clin Invest* 1998;28:664-671.
50. Srivastava ED, Hallett MB, Rhodes J. Effects of nicotine and cotinine on the production of oxygen free radicals by neutrophils in smokers and non-smokers. *Hum Toxicol* 1989;8:461-463.
51. Rotton WN, Sachtlebn MR, Friedman EA. Migraine and eclampsia. *Obstet Gynecol* 1959;14:322-325.
52. Marcoux S, Bérubé S, Brisson J, Fabia J. History of migraine and risk of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiology* 1992;3:53-56.
53. Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R, Mattila H, Ylikorkala O. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000;95:487-490.
54. Mahfouz AA, el-Said MM, Alakija W, al-Erian RA. Altitude and socio-biological determinants of pregnancy-associated hypertension. *Int J Gynecol Obstet* 1994;44:135-138.

“Indicaciones para la densitometría

De acuerdo a la base de datos de la literatura internacional y como resultado de las reuniones de expertos, se ha concluido que la densitometría no es una prueba de sondeo general para detección de osteoporosis en la población en general. Sólo la presencia de factores específicos de riesgo, como ya fueron mencionados anteriormente, justifican practicar la densitometría tanto en la mujer como en el hombre. No se debe olvidar que la demostración densitométrica de osteoporosis se acepta sólo como un riesgo de fractura ósea y de ninguna manera la razón para iniciar tratamiento farmacológico. Se ha hecho énfasis en cuanto a la conducta que se debe establecer en una mujer perimenopáusica y las conclusiones son las siguientes: 1) si ya se encuentra recibiendo terapia hormonal de reemplazo (estrógenos o estrógenos-progestágeno) no tiene ventajas la densitometría, 2) no sirve para decidir tipo, dosis, duración del tratamiento, 3) en la mujer menopáusica que muestre reticencia a la terapia hormonal de reemplazo, la demostración de osteoporosis en la densitometría contribuiría a la aceptación de algún tratamiento antiresorptivo, 4) factores adicionales de riesgo, 5) mujer que ya aceptó iniciar el reemplazo hormonal no requiere densitometría, y 6) densitometría repetida a intervalos menores de un año no representa ventaja para el seguimiento de un tratamiento antiresorptivo. Es importante una atención especial y protección a las mujeres perimenopáusicas, entre los 40 y 50 años, que son

las más vulnerables a desarrollar la obsesión por la densitometría por la sensibilidad a que han sido sometidas por la información masiva acerca de la osteoporosis.

En la actualidad existe controversia en cuanto a la utilidad de la densitometría como un examen de rutina en personas, hombres o mujeres, mayores de 65 años, como lo han propuesto algunas asociaciones norteamericanas, ya que no se ha demostrado que con ello se prevengan las fracturas. La densitometría no reduce el riesgo de fracturas, sólo puede señalar la necesidad de implementar medidas generales preventivas como son los cambios en el estilo de vida, un aporte suficiente de calcio y evitar las condiciones que provoquen caídas o traumatismos. El uso de la terapia hormonal de reemplazo y/o agentes antiresorptivos se debe individualizar tomando en cuenta todos los factores de riesgo y no sólo con la densitometría.

En suma, la densitometría no se acepta como estudio de “rastreo universal”, no determina el tipo de fármaco ni la dosis ni la duración del tratamiento, tampoco es un método útil para el seguimiento y vigilancia a corto plazo. No es un examen de rutina (como si es la mamografía y la citología vaginal) en toda mujer perimenopáusica. Tiene utilidad en todo hombre sometido a tratamiento con glucocorticoides y con fracturas previas.” (Zárate A. *Gac Méd México* 2001;137:91-92).