



ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

OPORTUNIDADES DE INVESTIGACIÓN EN PREECLAMPSIA, DESDE LA PERSPECTIVA DE PREVENCIÓN PRIMARIA. UN ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

A paper aimed at inviting reflection on opportunities in preeclampsia research from the perspective of primary prevention

Luis Alfonso Díaz-Martínez, M.D., M.Sc.* , Norma Cecilia Serrano-Díaz, M.D., M.Sc.*

Recibido: marzo 28/08 – Aceptado: agosto 25/08

RESUMEN

Introducción: en este ensayo se presentan algunos campos de investigación en los que, desde una perspectiva de prevención de la preeclampsia, es necesario trabajar para adelantar estudios e intervenciones de calidad, necesarios para esclarecer dudas o vacíos, todo con miras a reducir el impacto que la entidad tiene en nuestra población.

Hechos: algunos de los campos en donde hay inconsistencias en la información disponible son los de la incidencia de la preeclampsia, sus factores de riesgo, las consecuencias a corto y largo plazo de sufrirla, la percepción que tienen las embarazadas sobre la preeclampsia, o la utilidad de muchas de las medidas de prevención poblacionales propuestas.

Conclusiones: se propone que estas deficiencias se pueden resolver de una manera más eficiente al vincular los conocimientos que se tienen de la fisiopatología de la entidad con las estrategias de intervención e investigación en epidemiología y salud pública.

Palabras clave: preeclampsia, riesgo cardiovascular, salud pública, genética, biología molecular.

SUMMARY

Introduction: this essay presents some research fields in which (from a preventative perspective) advanced, qualified and appropriate research must be carried out and interventions made for clarifying doubts or gaps concerning preeclampsia to reduce its impact on our target population.

Facts: inconsistencies in the available information arise in some areas concerning preeclampsia incidence, associated risk-factors, short- and long-term consequences in preeclampsia patients or their siblings, pregnant females' perception of preeclampsia and the efficacy of many proposed population prevention measures.

Conclusions: such deficiencies can be more efficiently resolved by linking pathophysiological knowledge of preeclampsia with research and intervention strategies in epidemiology and public health.

Key words: preeclampsia, cardiovascular risk, public health, genetics, molecular biology.

* Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.
Correspondencia: Dr Díaz, Calle 157 # 19-55, Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.
Correo electrónico: ldiaz6@unab.edu.co

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un trastorno que afecta únicamente la gestación humana, la cual altera profundamente las condiciones de salud de la madre y su bebé; este impacto no es sólo a corto plazo, en términos de mortalidad materna o perinatal,¹ sino también a largo plazo con la morbilidad neonatal que implican los partos prematuros² y el aumento del riesgo cardiovascular que tienen las madres e hijos que presentan o son producto de gestaciones con PE.³

Se han hecho grandes avances, tanto en la comprensión de la enfermedad como en su control, desde el punto de vista etiológico, fisiopatológico, clínico, epidemiológico y de salud pública. Se le considera una enfermedad compleja, dado que su patogénesis implica la interacción de una serie de factores intrínsecos de las mujeres (v. gr., genéticos o inmunológicos)⁴ con otros de naturaleza extrínseca (como son su dieta o el acceso que tienen a servicios de salud, para citar algunos ejemplos);⁵ es más, es posible que existan algunos factores e interacciones adicionales todavía desconocidos.⁶

Sin embargo, hay muchos campos relevantes para entender y controlar la entidad en los que la evidencia disponible resulta contradictoria o, simplemente, no existe;⁷ tales inconsistencias están relacionadas, en muchos casos, con el uso inapropiado de los modelos de análisis, inclusión de sesgos fatales para la validez de los resultados, dificultades con la generalización de los hallazgos a partir de poblaciones específicas o tamaños de muestra inadecuados, entre otros.⁸

Es a partir del reconocimiento de esta realidad que se ha escrito la presente reflexión, la cual va dirigida a señalar algunos campos de investigación en los que, desde una perspectiva de prevención primaria, es necesario trabajar adelantando los estudios e intervenciones de calidad que son necesarios para esclarecer las dudas o vacíos existentes en tales campos, con miras a reducir el impacto que la PE tiene en nuestra población.⁹ En este ensayo no se abordarán tópicos relacionados con el diagnóstico

precoz o el tratamiento de la PE, ya que éstos están más estrechamente relacionados con prevención secundaria, ni sobre la prestación de los servicios o las políticas en salud; su extensión amerita un documento aparte.¹⁰

LA INCIDENCIA DE LA PREECLAMPSIA

La PE es una de las principales causas de mortalidad materna en el mundo, situación de la que Colombia no es ajena.¹¹ La proporción de mortalidad materna que ocurrió en el 2006 por cuenta de la PE varía dependiendo de la base poblacional analizada: 23,8% en toda la población del país¹² a 50% en las instituciones de tercer nivel.¹³ Usualmente se encuentra a la PE como la primera causa específica de muerte materna en Colombia, seguida por la hemorragia postparto. Gran parte de la documentación que existe sobre el papel de la PE en la mortalidad materna está dada por el esfuerzo que se adelanta en muchos países para reducir el problema; en Colombia, esto está representado por el Plan de Choque para Reducir la Mortalidad Materna.¹⁴

Lo anterior contrasta con la poca información disponible sobre la incidencia de la PE. Una de las explicaciones es que para poder establecer indicadores de incidencia, han de adelantarse estudios de cohortes de embarazadas, los cuales son complejos y costosos. Adicionalmente, dos situaciones pueden afectar la validez de los datos que se tienen sobre la incidencia de la PE. El primero es el efecto que sobre la incidencia tiene el proceso de seguimiento de estas gestantes, por actividades que pueden ser inusuales en la atención regular que reciben, lo que causa que el riesgo usual de presentar PE disminuya y, por ende, su incidencia. La segunda situación se presenta cuando se utilizan estudios transversales para estimar la incidencia de PE; en ellos se recurre a registros hospitalarios o regionales, en los que se infiere la incidencia a partir de la proporción de parturientas institucionalizadas que presentan PE. Esta estrategia deja por fuera a aquellas madres que no reciben atención institucional, fenómeno muy

frecuente en los países de bajos y medios ingresos, entre quienes hay menor cobertura de parto institucional y mayor incidencia de PE, pudiendo reflejarse en indicadores de incidencia de PE inferiores a los reales.¹⁵

Esta paradoja metodológica implica el no tener certeza de cuál es la incidencia de la PE, debido a que los datos más fiables proceden de las poblaciones con menor riesgo de sufrirla, quienes a su vez son aquellas que tienen mejores condiciones de vida y mayor disponibilidad y acceso a la atención de su embarazo.¹⁶

FACTORES DE RIESGO

El conocer con claridad los factores de riesgo asociados con el desarrollo de PE es clave, en la medida que éstos se identifiquen en una persona o población dada, ya sea para intervenirlos directamente o para enfatizar la necesidad de un control prenatal riguroso, que permita reducir la presencia de aquellos factores prevenibles existentes, adelantar acciones preventivas específicas, hacer el diagnóstico lo más precoz posible e instaurar el tratamiento apropiado para cada caso.

Hay algunos factores de riesgo para PE o su recurrencia, que se han hallado consistentemente en poblaciones con diferente ascendencia étnica y con diversos diseños metodológicos: historia personal de hipertensión arterial,¹⁷ diabetes gestacional¹⁸ o enfermedades autoinmunes;¹⁹ historia personal o familiar de PE (de la madre, padre o hermanas),²⁰ de donde devienen los estudios sobre la genética de la PE;²¹ nuliparidad (estrechamente ligado con la juventud de la madre),²² embarazo múltiple,²³ sobrepeso u obesidad previa al embarazo,²⁴ malformaciones fetales,²⁵ y no convivir con el padre del bebé.²⁶ De la misma manera, se ha encontrado que son factores protectores: un índice de masa corporal previo al embarazo menor de 19 kg/m² de superficie corporal²⁷ y el tabaquismo durante el embarazo.²⁶

Hay otros factores que se han explorado, pero para los cuales no existe consenso sobre su relación

con la PE; en ellos es necesario realizar investigaciones que permitan dilucidar esta asociación. Entre éstos se encuentran: la menor edad gestacional al momento del primer parto,²⁸ el período intergenésico,²⁹ el sexo fetal,³⁰ el bajo peso de las madres al nacer,³¹ el sufrir de infecciones durante la gestación,³² trabajar durante el embarazo en ambientes estresantes,³³ la violencia intrafamiliar³⁴ o que el embarazo sea producto de técnicas asistidas de fecundación.³⁵

Se ha propuesto que la fisiopatología de la PE es similar en las mujeres nulíparas y multíparas, ya que los sucesivos embarazos del mismo padre hacen que la severidad de la mala adaptación inmune que sufre la madre se modere.³⁶ Esto ha sido cuestionado recientemente; se plantea la evidencia que apunta hacia que los mecanismos y efectos de la PE son diferentes entre las primigestantes y las mujeres con embarazos previos, ya que más que una moderación de la cascada de eventos en la PE parece que el proceso fisiopatológico implicado es diferente entre las primigestantes y multigestantes.³⁷ Este último cuestionamiento incluye el papel que tiene la primipaternidad, ya que no hay evidencia sólida que indique que ésta sea factor de riesgo para PE, más allá del antecedente paterno de ser producto de un embarazo con ella.^{38,39}

Un hecho que llama la atención es que el tabaquismo durante la gestación es un factor protector para desarrollar PE, efecto que podría estar dado por cambios en factores angiogénicos, endoteliales o inmunológicos.³⁷ Sin duda, entender los mecanismos relacionados con esta reducción del riesgo de PE podría contribuir a entender la fisiopatogenia de la enfermedad, pero sobre todo, a contribuir con el desarrollo de estrategias de prevención.⁴⁰

MEDIDAS ESPECÍFICAS PARA PREVENIR LA PREECLAMPSIA

Dada la naturaleza compleja de la PE, las estrategias de prevención han sido dirigidas a los factores de riesgo convencionales conocidos. Sin embargo, estas estrategias pudieran ser más exitosas en la medida que sean dirigidas teniendo en cuenta la

susceptibilidad genética de las poblaciones; de allí la importancia de abordar la PE teniendo en cuenta, tanto los factores de riesgo convencionales como los no convencionales.⁴¹

La menor frecuencia de PE entre las mujeres con mejores condiciones de vida,⁴² intuitivamente hace pensar que, tanto una buena condición individual como el acceso a adecuados servicios de control prenatal, son claves para reducir el impacto de la PE, ya sea sobre el indicador de mortalidad materna como, sobre todo, en la morbilidad de madre e hijo.⁴³ Sin duda, mejorar el acceso al control prenatal y su calidad es una estrategia costo-efectiva de prevención primaria de la PE, con utilidad también en la prevención secundaria.⁴⁴ La inequidad que existe para el acceso a buenos servicios de salud en los países en vías de desarrollo está relacionada en general con los indicadores de salud materna,⁴⁵ y aunque no está demostrado que exista asociación entre este tipo de inequidad con la PE, las intervenciones que puedan ayudar a reducir la inequidad, seguramente afectarán la frecuencia de presentación de la misma. Estos tópicos están por explorarse.

Se han propuesto una gran cantidad de medidas específicas durante la gestación para reducir el riesgo de PE. La evidencia muestra que la administración de bajas dosis de ácido acetilsalicílico (AAS) hace que el riesgo de preeclampsia descienda entre 3% y 19%, sin que haya aumento del riesgo fetal o neonatal de morir o nacer con bajo peso, ni de que la madre o su bebé presenten complicaciones hemorrágicas.⁴⁶ Por otro lado, hay reducción del riesgo de PE con la suplementación con calcio, especialmente en mujeres con ingesta previa reducida;⁴⁷ sin embargo, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos no ha autorizado su uso, ni como medicación ni como suplemento, ya que su propia evaluación de la evidencia científica considera que “la relación entre la ingesta de calcio y el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo es altamente improbable”.⁴⁸ También se ha encontrado que no es útil la suplementación con ácidos grasos poliin-

saturados de cadena larga⁴⁹ (incluyendo aceite de pescado y otros precursores de prostaglandinas)⁵⁰ o la administración de antioxidantes (vitamina E o C, solas o combinadas).⁵¹

Con todo, hay algunos aspectos en este sentido que están pendientes de dilucidar, tanto para AAS como para calcio, pues no se conoce cuál es el momento más indicado para iniciarlos, ni cuál es la dosis más eficiente o si hay interacción al administrarlas en forma simultánea; tampoco se conoce si existen grupos específicos de mujeres que pudieran tener un beneficio diferencial con estas intervenciones; tal es la situación de las mujeres con alto riesgo para desarrollar PE o aquellas que tienen deficiencia de calcio antes del embarazo.⁵²

Por otro lado, la evidencia disponible no permite concluir sobre la utilidad o los efectos secundarios de otras estrategias propuestas durante el embarazo para reducir el riesgo de PE. Incluso hay evidencia que resulta contradictoria, como es el caso de la actividad física, ya que hay estudios que apoyan el reducir la actividad diaria⁵³ y otros favorecen el hacer ejercicio.⁵⁴ Las intervenciones para todas las mujeres que se han explorado, pero sin que se haya resuelto sobre su eficiencia, eficacia o efectos secundarios, incluyen la reducción del contenido de sal en las comidas⁵⁵ o el administrar donantes de óxido nítrico,⁵⁶ vitaminas (riboflavina,⁵⁷ piridoxina,⁵⁸ ácido fólico,⁵⁹ vitamina D⁶⁰ o combinaciones⁶¹), antibióticos (espiramicina⁶² o ampicilina⁶³), diuréticos tiazídicos,⁶⁴ progestágenos,⁶⁵ N-acetilcisteína,⁶⁶ hierbas tradicionales japonesas,⁶⁷ extracto de piel de uvas⁶⁸ o extracto de ajo.⁶⁹ Igual sucede para con las mujeres con alto riesgo para desarrollar PE, en quienes se ha propuesto el uso de dispositivos nasales de presión positiva al final de espiración,⁷⁰ o la administración de heparina de bajo peso molecular,⁷¹ atenolol⁷² o nitroglicerina transdérmica.⁷³

Como se puede observar, no hay una estrategia preventiva de gran eficiencia; por el contrario, son muchas más las preguntas por resolver y las respuestas pendientes por encontrar en este campo, que lo definido con certeza.

PERCEPCIÓN POBLACIONAL DE LA PREECLAMPSIA

Un aspecto muy importante al plantear estrategias de prevención que permitan mejorar las condiciones de salud de las mujeres, tanto en el lapso preconcepcional como durante su embarazo,⁷⁴ es que la eficacia y efectividad de cualquier actividad que se emprenda, depende de las perspectivas que ellas y sus familias tienen del problema.⁷⁵ De hecho, con frecuencia las creencias y actitudes de las maternas no son las que sus médicos creen o esperan,⁷⁶ además que sus expectativas relativas al embarazo, el parto y la crianza cambian con la edad al primer embarazo y con las subsecuentes gestaciones.⁷⁷ De la misma manera, la eficiencia del control prenatal está enmarcada dentro de lo que la comunidad percibe sobre el riesgo, en este caso gestacional, y la utilidad del control prenatal para reducirlo.⁷⁸

Sin embargo, la información disponible sobre lo que piensan y sienten las embarazadas sobre el riesgo que su gestación tiene, sobre el control prenatal, la atención recibida o el parto hospitalario, entre otros, es escasa, tiene muy poca visibilidad o es nula.⁷⁹ Un ejemplo de las percepciones que tienen las gestantes y que orienta a la hora de desarrollar estrategias para mejorar la adherencia al control prenatal, se puede tomar del Brasil, donde las gestantes pobres sólo consideran útil el control prenatal por la práctica de pruebas de orina para detectar infecciones urinarias o por el tamizaje que se hace para descartar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.⁸⁰

Mucho menos se ha documentado sobre aspectos específicos de la PE. Sólo se encuentra un estudio en la literatura mundial, en donde se encontró que las mujeres que experimentaron PE no alcanzaron a captar durante las visitas al médico más que el mensaje atemorizante de que su embarazo estaba en problemas y que ella o su bebé podrían morir, pero no entendieron qué era la PE, cómo se manifestaba ni que podría terminar en un parto prematuro; esto tuvo incidencia en la poca adherencia al control prenatal o a las recomendaciones hechas por el médico.⁸¹ Esto es relevante, ya que no necesaria-

mente haber sufrido la enfermedad significa que la paciente comprende lo que ocurre durante la enfermedad o que sea consciente del mayor riesgo que ella tiene en caso de un nuevo embarazo o su vida cardiovascular futura.⁸²

Ante todo lo anterior, es necesario desarrollar investigaciones que permitan evaluar qué conocimientos, actitudes, sentimientos y prácticas tienen las gestantes y sus familias respecto al riesgo gestacional en general y la PE en particular, con miras a diseñar, evaluar y orientar los programas de atención prenatal que se desarrollan en el país. Pero no sólo entre las pacientes hay que adelantar este tipo de acciones, también entre los profesionales de salud, ya que tanto su actitud como sus conocimientos frente al riesgo de desarrollar PE son claves para que la información cale en la percepción de las pacientes.⁸³ Para que la labor tenga un real impacto en las personas, los médicos deben estar convencidos del papel que tienen como asesores de sus pacientes, tanto de aquellas que vienen a control prenatal como de las que presentan o presentaron trastornos hipertensivos del embarazo.⁸⁴

PRONÓSTICO DE LAS PERSONAS QUE SUFREN PREECLAMPSIA

Hay dos tipos de consecuencias entre quienes sufren de PE (madres e hijos). A corto plazo se ha visto que con el compromiso de la perfusión placentaria el peso fetal se ve alterado, hecho que se ha documentado en América Latina.^{85,86} Sin embargo, hay varios factores confusores que hacen que la interpretación del impacto de la PE sobre el peso fetal sea difícil, como lo son particularmente la edad gestacional, el tabaquismo durante el embarazo o la paridad de la madre, así como el estado nutricional materno o su talla.⁸⁷ De hecho, grandes estudios de cohorte han mostrado que la PE implica riesgo, tanto para bajo peso al nacer como para macrosomía.^{88,89} Este es un terreno en el que se ha de profundizar, no sólo en cuanto al impacto directo sobre el neonato en términos de prematuridad o restricción intrauterina

del crecimiento,² sino como un punto de entrada para entender la fisiopatología de la entidad.

Ahora bien, un campo de relativa reciente aparición es el de las consecuencias a largo plazo de la PE. Hay evidencia que señala que las mujeres que sufren de PE, sobre todo si ésta inicia antes de las 36 semanas de edad gestacional, tienen más riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares,⁹⁰ incluyendo apoplejía⁹¹ y diabetes mellitus tipo 2.⁹² Es más, esto parece ser extensivo a sus hijos.⁹³ De allí la necesidad de hacer seguimiento con miras a mejorar el estilo de vida de las mujeres e hijos que sufren PE, ya que el sufrirla, más que ser un marcador de riesgo, es una manifestación precoz de los subsecuentes eventos cardiovasculares, metabólicos o autoinmunes que pueden presentarse.⁹⁴

Todo esto apunta a que bajo el constructo que se ha definido en torno a lo que se entiende por PE, pueden existir varios fenómenos fisiopatológicos, por no decir varias entidades, que coexisten o que reflejan un espectro de enfermedad sobre una base de susceptibilidad genética para eventos cardiovasculares. Así, el embarazo sería un reto agudo para los sistemas implicados en la gestación, la cual está modulada por la reserva medioambiental endógena y exógena de la madre, incluyendo en éstos últimos, a los servicios de salud a los que puede acceder. De esta forma, el control prenatal y la atención del embarazo cumplen la función de suplementar aquellos sistemas en donde la mayor demanda del embarazo pudiese llevarlos a insuficiencia, además de la detección y atención oportuna de todos los problemas de salud que se presenten. Esto representa una perspectiva de prevención secundaria de la PE, pero que puede ser catalogada como primaria de eventos cardiovasculares.⁹⁵

Cabría preguntarse si una mujer cuyos padres han sufrido eventos cardiovasculares tiene más riesgo para desarrollar PE.⁹⁶ Es un asunto pendiente por resolver y que, de ser cierto, sería un marcador de riesgo muy útil en el contexto de la atención prenatal, dado lo poco costoso que significa obtener tal información y la plausibilidad biológica que tiene.

CONCLUSIÓN

Considerando la etiología multifactorial de la PE, es improbable que una única intervención, a manera de una bola mágica, tenga un efecto profundo en la reducción del impacto que tiene la PE en nuestras comunidades. Con todo, son muchos los campos en los que es necesario adelantar investigaciones y desarrollar estrategias para prevenir o tratar la entidad. De hecho, la PE es uno de los campos en los que se vislumbra la integración de la genética y la biología molecular con la salud pública y viceversa, en la medida que el avance en el conocimiento de la biología molecular de la PE sea cada vez más relevante para la definición de políticas en salud, el desarrollo de programas de promoción de la salud y de prevención primaria, secundaria y terciaria; su utilidad radica en la identificación de acciones efectivas y de poblaciones susceptibles. A su vez, la comprensión de cómo entienden las personas el fenómeno de la PE y su gravedad, y de cómo ésta se percibe y manifiesta, permitirá desarrollar intervenciones de impacto. Desde estas perspectivas, se podrá ayudar a reducir la carga que representa para nuestra sociedad esta entidad.⁹⁷

REFERENCIAS

1. Moodley J. Maternal deaths due to hypertensive disorders in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:559-67.
2. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359:262-73.
3. Diehl CL, Brost BC, Hogan MC, Elesber AA, Offord KP, Turner ST, et al. Preeclampsia as a risk factor for cardiovascular disease later in life: validation of a preeclampsia questionnaire. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:e11-3.
4. Xia Y, Zhou CC, Ramin SM, Kellems RE. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia. *J Immunol* 2007;179:3391-5.
5. Chelbi ST, Vaiman D. Genetic and epigenetic factors contribute to the onset of preeclampsia. *Mol Cell Endocrinol* 2008;282:120-9.
6. Ilekis JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia - a pressing problem: an executive summary of a National

- Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci* 2007;14:508-23.
7. Ananth CV. Epidemiologic approaches for studying recurrent pregnancy outcomes: challenges and implications for research. *Semin Perinatol* 2007; 31:196-201.
 8. Althabe F, Bergel E, Cafferata ML, Gibbons L, Ciapponi AM, Alemán A, et al. Strategies for improving the quality of health care in maternal and child health in low- and middle-income countries: an overview of systematic reviews. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22:42-60.
 9. Gammill HS, Roberts JM. Emerging concepts in preeclampsia investigation. *Front Biosci* 2007;12:2403-11.
 10. Cnossen JS, van der Post JAM, Mol BWJ, Khan KS, Meads CA, ter Riet G. Prediction of preeclampsia: a protocol for systematic reviews of test accuracy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006;6:29.
 11. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005;365:785-89.
 12. República de Colombia. Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas. Defunciones 2006. Visitado en 2008 Ago 07. Disponible en: http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&task=category§ionid=16&id=395&Itemid=891.
 13. Cáceres FM, Díaz LA. Mortalidad materna en el Hospital Universitario Ramón González Valencia, 1994-2004. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2007;58:99-107.
 14. Boada CL, Cotes M. Plan de choque para la reducción de la mortalidad materna. Visitado en 2008 Ago 07. Disponible en: http://www.profamilia.org.co/003_social/pdf/plan_choque.pdf.
 15. Mulla ZD, González-Sánchez JL, Nuwayhid BS. Descriptive and clinical epidemiology of preeclampsia and eclampsia in Florida. *Ethn Dis* 2007;17:736-41.
 16. Haelterman E, Qvist R, Barlow P, Alexander S. Social deprivation and poor access to care as risk factors for severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111:25-32.
 17. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* 2008;51:1002-9.
 18. Montoro MN, Kjos SL, Chandler M, Peters RK, Xiang AH, Buchanan TA. Insulin resistance and preeclampsia in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28:1995-2000.
 19. Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GC, van Vliet M, de Groot PG, Nieuwenhuis HK, et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:26-32.
 20. Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *Am J Med Genet A* 2004;130A:365-71.
 21. Serrano NC, Díaz LA. ¿Qué tanto influyen los factores genéticos y medioambientales en la susceptibilidad para desarrollar preeclampsia? *MedUNAB* 2005;8:159-64.
 22. Bodnar LM, Catov JM, Klebanoff MA, Ness RB, Roberts JM. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. *Epidemiology* 2007;18:234-9.
 23. Erez O, Vardi IS, Hallak M, Hershkovitz R, Dukler D, Mazor M. Preeclampsia in twin gestations: association with IVF treatments, parity and maternal age. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:141-6.
 24. 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.
 25. Dildy GA 3rd, Belfort MA, Smulian JC. Preeclampsia: recurrence and prevention. *Semin Perinatol* 2007;20:135-41.
 26. England L, Zhang J. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review. *Front Biosci* 2007;12:2471-83.
 27. Belogolovkin V, Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Ball RH, Nyberg DA, et al. The effect of low body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:509-13.
 28. Mostello D, Kallogjeri D, Tungsiripat R, Leet T. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:55.e1-7.
 29. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Effects of birth spacing on maternal health: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:297-308.
 30. Elsmén E, Källén K, Maršal K, Hellström-Westas L. Fetal gender and gestational-age-related incidence of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol* 2006;85:1285-91.

31. Rasmussen S, Irgens LM. Pregnancy-induced hypertension in women who were born small. *Hypertension* 2007;49:806-12.
32. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:309-16.
33. Haelterman E, Marcoux S, Croteau A, Dramaix M. Population-based study on occupational risk factors for preeclampsia and gestational hypertension. *Scand J Work Environ Health* 2007;33:304-17.
34. Sánchez SE, Qiu C, Perales MT, Lam N, García P, Williams MA. Intimate partner violence (IPV) and preeclampsia among Peruvian women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:50-5.
35. Ilekis JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia - a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci* 2007;14:508-23.
36. Dekker G, Robillard PY. Preeclampsia: Is the immune maladaptation hypothesis still standing? An epidemiological update. *J Reprod Immunol* 2007;76:8-16.
37. Luo ZC, An N, Xu HR, Larante A, Audibert F, Fraser WD. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of preeclampsia: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:36-45.
38. Zhang J, Patel G. Partner change and perinatal outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:46-57.
39. Lie RT. Intergenerational exchange and perinatal risks: a note on interpretation of generational recurrence risks. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:13-8.
40. Conde-Agudelo A, Belizán JM. Risk factors for preeclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *Br J Obstet Gynecol* 2000;107:75-83.
41. Stampfer MJ, Ridker PM, Dzau VJ. Risk factor criteria. *Circulation* 2004;109:IV3-5.
42. Silva LM, Coolman M, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, et al. Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the Generation R Study. *J Hypertens* 2008;26:1200-8.
43. McCaw-Binns AM, Ashley DE, Knight LP, MacGillivray I, Golding J. Strategies to prevent eclampsia in a developing country; I. reorganization of maternity services. *Int J Gynecol Obstet* 2004;87:286-94.
44. Tlebere P, Jackson D, Loveday M, Matizirofa L, Mbombo N, Doherty T, et al. Community-based situation analysis of maternal and neonatal care in South Africa to explore factors that impact utilization of maternal health services *J Midwifery Womens Health* 2007;52:342-50.
45. Say L, Raine R. A systematic review of inequalities in the use of maternal health care in developing countries: examining the scale of the problem and the importance of context. *Bull WHO* 2007;85:812-9.
46. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
47. Hofmeyr GJ, Duley L, Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of preeclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *BJOG* 2007;114:933-43.
48. Trumbo PR, Ellwood KC. Supplemental calcium and risk reduction of hypertension, pregnancy-induced hypertension, and preeclampsia: an evidence-based review by the US Food and Drug Administration. *Nutr Rev* 2007;65:78-87.
49. Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr* 2007;98:253-9.
50. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003402.
51. Polyzos NP, Mauri D, Tsappi M, Tzioras S, Kamposioras K, Cortinovic I, et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:202-6.
52. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD004659.
53. Meher S, Duley L. Rest during pregnancy for preventing preeclampsia and its complications in women with normal blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD005939.
54. Hegaard HK, Pedersen BK, Nielsen BB, Damm P. Leisure time physical activity during pregnancy and impact on gestational diabetes mellitus, preeclampsia,

- preterm delivery and birth weight: a review *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1290-6.
55. Duley L, Henderson-Smart D, Meher S. Altered dietary salt for preventing preeclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD005548.
 56. Meher S, Duley L. Nitric oxide for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD006490.
 57. Neugebauer J, Zanré Y, Wacker J. Riboflavin supplementation and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;93:136-7.
 58. Thaver D, Saeed MA, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD000179.
 59. Wen SW, Chen XK, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:45.e1-7.
 60. Bodnar LM, Tang G, Ness RB, Harger G, Roberts JM. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 2006;164:470-7.
 61. Hyppönen E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis. *Nutr Rev* 2005;63:225-32.
 62. Todros T, Verdiglione P, Oggè G, Paladini D, Vergani P, Cardaropoli S. Low incidence of hypertensive disorders of pregnancy in women treated with spiramycin for toxoplasma infection. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:336-40.
 63. Kazy Z, Puhó EH, Czeizel AE. The possible preterm birth preventive effect of ampicillin during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:215-21.
 64. Churchill D, Beevers GD, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD004451.
 65. Meher S, Duley L. Progesterone for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD006175.
 66. Chang EY, Barbosa E, Paintlia MK, Singh A, Singh I. The use of N-acetylcysteine for the prevention of hypertension in the reduced uterine perfusion pressure model for preeclampsia in Sprague-Dawley rats. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:952-6.
 67. Takei H, Nakai Y, Hattori N, Yamamoto M, Takeda S, Yamamoto M, et al. The herbal medicines Saireito and Boiogito improve the hypertension of preeclamptic rats induced by Nomega-Nitro-L-arginine methyl ester. *Phytomedicine* 2007;14:591-600.
 68. de Moura RS, Resende AC, Moura AS, Maradei MF. Protective action of a hydroalcoholic extract of a vinifera grape skin on experimental preeclampsia in rats. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:89-100.
 69. Meher S, Duley L. Garlic for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD006065.
 70. Caughey AB, Lee KA. CPAP for the prevention of preeclampsia: is this a clinically promising intervention? *Sleep Med* 2007;9:1-2.
 71. Leduc L, Dubois E, Takser L, Rey E, David M. Dalteparin and low-dose aspirin in the prevention of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:787-93.
 72. Easterling TR, Brateng D, Schmucker B, Brown Z, Millard SP. Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension. *Obstet Gynecol* 1999;93:725-33.
 73. Lees C, Valensise H, Black R, Harrington K, Bviers S, Romanini C, et al. The efficacy and fetal-maternal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate in the prophylaxis of preeclampsia and its complications: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:334-8.
 74. D'Angelo D, Williams L, Morrow B, Cox S, Harris N, Harrison L, et al. Preconception and interconception health status of women who recently gave birth to a live-born infant-Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 26 reporting areas, 2004. *MMWR Surveill Summ* 2007;56:1-35.
 75. Geib LT, Vargas Filho EF, Geib D, Mesquita DI, Nunes ML. Prevalência e determinantes maternos do consumo de medicamentos na gestação por classe de risco em mães de nascidos vivos. *Cad Saúde Pública* 2007;23:2351-62.
 76. Guimarães GP, Monticelli M. Falta de motivación de las madres púerperas para la práctica del método de Mamá Canguro. *Rev Gaucha Enferm* 2007;28:11-20.
 77. Zasloff E, Schytt E, Waldenström U. First time mothers' pregnancy and birth experiences varying by age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1328-36.
 78. Kerber KJ, de Graft-Johnson JE, Bhutta ZA, Okong P, Starrs A, Lawn JE. Continuum of care for maternal, newborn, and child health: from slogan to service delivery. *Lancet* 2007;370:1358-69.
 79. Vecino-Ortiz AI. Determinants of demand for antenatal care in Colombia. *Health Policy* 2008;86:363-72.

80. Mendoza-Sassi RA, Cesar JA, Ulmi EF, Mano PS, Dall'Agnol MM, Neumann NA. Avaliando o conhecimento sobre pré-natal e situações de risco à gravidez entre gestantes residentes na periferia da cidade de Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2007;23:2157-66.
81. Lima de Souza N, Fernandes Araújo AC, Dantas de Azevedo G, Bezerra Jerônimo SM, Barbosa Lde M, Lima de Sousa NM. [Maternal perception of premature birth and experience of preeclampsia pregnancy]. *Rev Saúde Pública* 2007;41:704-10.
82. Soya K, Kumari VP, Mumthas K. Self-care activities of pregnancy induced hypertension and maternal outcome. *Nurs J India* 2003;94:58-60.
83. Repke JT, Power ML, Holzman GB, Schulkin J. Hypertension in pregnancy and preeclampsia. Knowledge and clinical practice among obstetrician-gynecologists. *J Reprod Med* 2002;47:472-6.
84. Leeners B, Rath W, Kuse S, Neises M, Neumaier-Wagner P. Satisfaction with medical information in women with hypertensive disorders in pregnancy. *J Psychosom Res* 2006;60:39-44.
85. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, Olson D, Davidge S, Newburn-Cook C, Saunders L. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:207-13.
86. Flóres-Nava G, Lino-Araújo M, López-Padilla M. Morbilidad y mortalidad en neonatos de madres con preeclampsia severa. *Rev Méx Pediatr* 2002;69:14-8.
87. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.
88. Xiong X, Fraser WD. Impact of pregnancy-induced hypertension on birthweight by gestational age. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18:186-91.
89. Habli M, Levine RJ, Qian C, Sibai B. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:406.e1-7.
90. Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2007;334:291-5.
91. Brown DW, Dueker N, Jamieson DJ, Cole JW, Wozniak MA, Stern BJ, Giles WH, Kittner SJ. Preeclampsia and the risk of Ischemic stroke among young women: results from the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 2006;37:1055-9.
92. Libby G, Murphy DJ, McEwan NF, Greene SA, Forsyth JS, Chien PW, et al. Preeclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker Cohort. *Diabetologia* 2007;50:523-30.
93. Anderson CM. Preeclampsia: exposing future cardiovascular risk in mothers and their children. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2007;36:3-8.
94. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Association of rheumatologic disease with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;103:1190-3.
95. Vatten LJ, Skjaerven R. Is preeclampsia more than one disease? *Br J Obstet Gynecol* 2004;111:298-302.
96. Rígó J, Boze T, Derzsy Z, Derzbach L, Treszl A, Lázár L, et al. Family history of early-onset cardiovascular disorders is associated with a higher risk of severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:148-51.
97. Holtzman NA. What role for public health in genetics and vice versa? *Comm Genet* 2006;8:20.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.

Fuente de financiación: este ensayo fue desarrollado como parte del trabajo realizado en los proyectos 2.080, 272-2004 y 350-2006, cofinanciados por la Universidad Autónoma de Bucaramanga y el Instituto Colombiano para el Desarrollo de las Ciencias y la Tecnología "Francisco José de Caldas" (Colciencias).