

PREECLAMPSIA / ECLAMPSIA: UNA PATOLOGÍA OBSTÉTRICA PREOCUPANTE - IMPORTANCIA DE SU PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN

Dr. Andrés Calle M.*

RESUMEN:

La preeclampsia y sus graves complicaciones constituyen un verdadero desafío a los profesionales de la Obstetricia. Sus graves consecuencias, maternas y perinatales, obligan a los profesionales que realizan control prenatal a buscar los factores que permitan predecir y por lo tanto prevenir este grave patología materna perinatal. Por ello, presentamos a continuación un análisis de este tipo de normas prenatales, las mismas que deben ser de estricto cumplimiento en las pacientes gestantes que requieren atención prenatal.

SUMMARY:

Preeclampsia and its serious complications are a real challenge to practitioners of Obstetrics. His grave consequences, maternal and perinatal oblige professionals performing to seek prenatal factors to predict and therefore prevent this serious maternal perinatal pathology. Thus, we present an analysis of this type of prenatal standards, all of which must be strictly complied with pregnant patients who require prenatal care.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia / eclampsia es una de las complicaciones más graves de la Obstetricia, la misma que incrementa en forma notable la morbi mortalidad materna y neonatal. Desde hace varias décadas esta patología ha sido objeto de múltiples análisis e investigaciones, las mismas que incluso al no llegar a determinarse permitieron una denominación anecdótica: enfermedad de las teorías.

Con el avance del conocimiento científico, este cuadro clínico obstétrico se ha ido dilucidando en su proceso fisiopatológico, el mismo que incluso ha permitido llegar a los eventos moleculares que se producen durante su desarrollo clínico. Esto ha permitido analizar varios procesos fisiopatológicos, que han llevado a plantear propuestas de su prevención, porque justamente siendo esta patología bastante prevenible, es obligación de los profesionales que trabajamos en Obstetricia, incrementar nuestros conocimientos y suspicacias, para evitar que la paciente desarrolle esta patología. Solo cuando sospechamos, lo encontramos.

PREDICCIÓN

En la paciente obstétrica que acude a control prenatal temprano y queremos disminuir su riesgo de presentar preeclampsia, es fundamental buscar factores predictivos, para luego efectuar procesos de prevención. Es un reto de inicio identificar los factores de riesgo:

Entre los factores predictivos podemos citar:

- Primipaternidad,^{1,2}
- Edades maternas extremas,³
- Gestación múltiple,^{4,5,6,7}
- Preeclampsia previa,^{4,8}
- Hipertensión crónica o enfermedad renal,^{4,9}

- Obesidad e insulino resistencia,^{10,11}
- Diabetes mellitus pregestacional,⁴
- Infecciones maternas,^{12,13}
- Trombofilia preexistente,^{14,15,16}
- Historia familiar de preeclampsia,³
- Exposición limitada al espermatozoide,^{1,17}
- Efecto protector del cambio de pareja en el caso de un embarazo preeclámpico previo,³
- Embarazos por inseminación, donación de oocitos o de embriones,^{3,4}
- Enfermedad inflamatoria,¹⁸
- Peso bajo al nacimiento materno,³
- Susceptibilidad genética materna,^{19,20,21}
- Fumar (riesgo bajo),³
- Degeneración hidrópica de la placenta,³

A continuación describiremos brevemente, un análisis de algunos factores de riesgo, que generalmente están presentes frecuentemente en la población obstétrica.

Edad: En países desarrollados, la preeclampsia complica el 4.5 al 11.1% de los embarazos.²² En nuestro Hospital para el año 2011, esta prevalencia fue del 17%,²³ tasa parecida a la del año precedente, aunque debemos manifestar que esta patología se encuentra cada vez más frecuente, a menor edad gestacional. Ello ha incrementado notablemente el nacimiento prematuro y más aún de prematuros extremos. En general la preeclampsia ocurre con más frecuencia en los dos extremos de edad reproductiva, pero indudablemente es mucho más común en mujeres menores de 20 años de edad.^{24,25}

* Médico Ginecólogo Obstetra, Master en Embarazo de Alto Riesgo. Master en Bioestadística e Investigación Médica. Profesor Principal FCM – UCE. Jefe del Centro Obstétrico, HCAM – IESS.

Correspondencia:
Dr. Andrés Calle M.
Email: andrescalle56@yahoo.com

Ciertos reportes,²⁴ encuentran mayor prevalencia en pacientes de etnia blanca y negra, y especialmente se ha manifestado que entre 15 a 17 años de edad fueron 2.6 y 2.4 veces más frecuente, en comparación con pacientes propensas a desarrollar preeclampsia que tenían las mujeres de 25 a 34 años.

Paridad: un gran factor de riesgo para desarrollar preeclampsia-eclampsia es el primer embarazo.^{26,27} Varios investigadores han demostrado que la incidencia de preeclampsia en mujeres multíparas es menor que en las primíparas, pero es mayor si la multípara tiene un compañero diferente.^{28,29}

Relaciones sexuales y período: información reciente sugiere que un intervalo corto de relaciones sexuales antes de la concepción se asocia con un mayor riesgo de preeclampsia,³⁰ debido a un corto período de exposición a los espermatozoides. La hipótesis de los autores es que la preeclampsia es un fenómeno inmunológico de "primipaternidad". Las mujeres con relaciones sexuales de larga duración antes de la concepción, estuvieron más expuestas a antígenos paternos durante la misma y probablemente llegaron a ser más tolerantes.³¹

Embarazos múltiples: la preeclampsia ocurre solamente ante la presencia de tejido placentario. Por tanto en gestaciones múltiples tienen mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia,^{32,33} al igual que aquellas con un embarazo molar parcial o completo. Embarazos con fetos hidrópicos o edematosos (placentas hidrópicas y edematosas) pueden también mostrar signos y síntomas de preeclampsia,³⁴ la cual se resuelve antes del parto si el hidrops fetal es resuelto.³⁵

Hipertensión preexistente: la preeclampsia-eclampsia ocurre con más frecuencia en mujeres con hipertensión subyacente u otros procesos crónicos como enfermedades autoinmunitarias, renales o diabetes mellitus.

El riesgo de preeclampsia superpuesta en mujeres hipertensas es aproximadamente de 25%.^{36,37} Las mujeres con una marcada historia familiar de hipertensión son también más susceptibles de desarrollar este síndrome.

Trombofilias: las mujeres con trombofilias tanto congénita como adquirida (síndrome antifosfolípido, deficiencia del factor V de Leiden, resistencia a la proteína C activada y/o aumento de la homocisteína), desarrollan con más frecuencia preeclampsia.^{38,39}

Alteraciones del perfil lipídico: las anomalías lipídicas distintas de los desórdenes de oxidación de los ácidos grasos pueden asociarse con el desarrollo de preeclampsia. Wetzka et al.⁴⁰ encontraron niveles elevados de triglicéridos y lipoproteínas en pacientes con preeclampsia severa con o sin síndrome de HELLP. Plantearon que las partículas ricas en triglicéridos podrían cumplir un papel importante en la formación de trombina y agregación plaquetaria.

Antecedentes familiares de Preeclampsia: la preeclampsia tiene una prevalencia familiar.⁴¹ Investigaciones describen el 28 % de hipertensión durante el embarazo en hijas de madres preeclámpicas, comparado con el 13% de las hijas de madres normotensas.⁴¹ En un estudio basado en la población la incidencia de preeclampsia en mujeres primíparas que tenían una hermana con preeclampsia fue del 20%.⁴²

Los hombres producto de embarazo preeclámpico son 2.1 veces más probables de ser padres de un embarazo complicado con preeclampsia,⁴³ y las mujeres producto de un embarazo preeclámpico son 3.3 veces más probables de ser madres de un embarazo complicado con preeclampsia.

Base Genética: la base genética de la preeclampsia permanece incierta. Se ha demostrado que la preeclampsia y el síndrome de HELLP tienen diferentes asociaciones alélicas.⁴⁴ Se ha implicado al gen de la óxido nítrico sintetasa III y al receptor de mineralocorticoides.^{44,45}

Obesidad: el riesgo se incrementa con un índice de masa corporal mayor.^{3,10} Se manifiesta que el incremento mundial de la obesidad llevará a un incremento de la frecuencia de preeclampsia.^{3,46} La obesidad tiene fuerte relación con insulino resistencia, que es un factor de riesgo para preeclampsia.^{3,11} Los mecanismos posibles brinda explicaciones como mayor stress asociado con una circulación hiperdinámica, dislipidemia o un mayor estrés oxidativo mediado por citoquinas; actividad simpática aumentada y un aumento de reabsorción tubular de sodio.

Infecciones: se considera que el embarazo saludable es un estado de inflamación sistémica, el cual al menos está presente en el tercer trimestre. Por ello, la preeclampsia es una entidad dependiente de una serie de respuestas inflamatorias sistémicas maternas generadas por el embarazo.⁴⁷ Estos factores al incrementar la respuesta inflamatoria materna (infecciones y enfermedades reumáticas) aumentarán susceptibilidad a desarrollar preeclampsia.^{18,48, 49}

PREVENCIÓN

Una vez identificados los factores presentes en la paciente y si estos se encuentran presentes, debemos realizar prevención. Esta prevención inicia siempre con un control prenatal adecuado y bien realizado. El control prenatal no es solamente medir el peso, tomar presión arterial, evaluar el abdomen, efectuar ecografía y recetar vitaminas. El control prenatal va más allá que esta "rutina" prenatal. Este debe tener como fundamento la educación de la paciente, para que aprenda a reconocer los síntomas o signos que son normales y por lo tanto acudir a un centro sanitario, ante la presencia de patología anormal.

La prevención incluye aspectos relacionados con la administración de fármacos y/o nutrientes que se debe efectuar durante la etapa del control prenatal. Por lo tanto, describiremos estos métodos, muchos de los cuáles han sido estudiados en diferentes poblaciones, en algunos casos con resultados muy buenos y en otros casos con resultados discutidos, pues son buenos para una determinada población, pero sin respuestas en otras poblaciones.

Entre estos suplementos podemos clasificar en dos grandes grupos:

- Nutricional
- Farmacológico

Entre los suplementos nutricionales destacaremos los siguientes: Calcio, Ácidos Grasos Omega 3, Antioxidantes (Vitaminas C y E) y Coenzima Q10. De los farmacológicos, destaca la Aspirina a dosis bajas.

CALCIO

En la década de los años 80 del siglo pasado, se inició el planteamiento que la deficiencia de calcio sería la etiología para el desarrollo de preeclampsia, pues esta patología se presentaba con mayor prevalencia en pacientes socialmente pobres, que por lo general no tenían una adecuada ingesta de este elemento mineral. Así, existen reportes que en pacientes con preeclampsia, el calcio iónico sérico se encontraba normal,^{50,51} disminuido^{52,53} y en otros casos incluso se manifestó que la eliminación de calcio por orina, podría ser un factor predictor.⁵⁴

El planteamiento de la hipótesis de la deficiencia de calcio fue planteada por Belizan y Villar, debido a “la asociación causal entre deficiencia de calcio” y desórdenes hipertensivos durante el embarazo y el “papel causal de la deficiencia de calcio en la ocurrencia” de enfermedad hipertensiva durante la gestación. Posteriormente, estos autores concluyeron que la importancia de su observación fue por un aumento en la ingesta de calcio en poblaciones con déficit y que su mayor ingesta podía reducir la incidencia de preeclampsia.⁵⁵

En base a esta propuesta científica, plasmada en hipótesis, el Grupo ecuatoriano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador, liderado por el Patricio López-Jaramillo, grupo del cuál fuimos integrantes en nuestros inicios en el campo de la investigación, realizamos varios trabajos, los cuáles podemos resumir en los siguientes resultados:

En 1989, posterior a la administración de 2 gramos / día de calcio elemental a partir de las 24 semanas, a 106 pacientes primigestantes, encontramos que el grupo placebo desarrolló preeclampsia en el 27,9% de casos, frente al 4.1% grupo tratado con calcio ($p < 0.001$).⁵⁶

En 1989, el trabajo incluyó a 56 primigrávidas, quienes tenían roll over test positivo (en aquella época era una prueba clínica altamente sensible como factor predictor), la administración de 2 gramos / día de calcio, reveló la presencia de preeclampsia en el 71% en el grupo placebo, frente al 14% en el grupo tratado con calcio ($p < 0.01$).⁵⁷

En 1997, efectuamos un trabajo con 260 adolescentes embarazadas, las cuáles recibieron igual suplementación de calcio desde las 24 semanas. Los resultados revelaron que el grupo placebo desarrolla preeclampsia en el 15.5%, frente a solo el 3.2% del grupo que recibe calcio (RR: 12.35, $p < 0.001$).⁵⁸

Por su parte Villar (1990) y Repke (1991), publican una investigación realizada con la suplementación de 2 g/d de calcio a adolescentes norteamericanas, encontrando menor incidencia de niños prematuros, menor apareamiento de partos pretérmino y menor incidencia de bajo peso al nacer.^{59,60}

El mismo Belizan, en 1991, estudia 1194 nulíparas argentinas, de las cuáles 593 recibieron 2 g/d de calcio, y encuentra una prevalencia de preeclampsia del 14.8% en el grupo placebo y del 9.8% en el grupo suplementado.⁶¹

A partir de estas publicaciones, en múltiples países, y varios investigadores, han efectuado múltiples trabajos utilizando la misma metodología. El análisis sistemático realizado por Cochrane en el año 2006, publica el siguiente resumen, en el siguiente cuadro:

**SUPLEMENTACIÓN RUTINARIA CON CALCIO EN EL EMBARAZO
POR RIESGO DE HIPERTENSIÓN**

Título del resultado	Número estudios	Número participantes	Métodos estadísticos	Efecto del tamaño
01 Hipertensión (con o sin proteinuria)	10	6634	Riesgo relativo [Aleatorio] [IC 95%]	0.58 [0.43; 0.79]
02 Preeclampsia	11	6894	Riesgo relativo [Aleatorio] [IC 95%]	0.35 [0.20; 0.60]
03 Muerte materna/ morbilidad grave	3	1420	Riesgo relativo [Fijo] [IC 95%]	0.39 [0.02; 9.20]
07 Parto prematuro	9	6671	Riesgo relativo [Aleatorio] [IC 95%]	0.66 [0.43; 1.01]
08 Peso al nacer < 2.500 g	7	4491	Riesgo relativo [Aleatorio] [IC 95%]	0.69 [0.47; 1.01]

Así, los revisores de Cochrane, luego del análisis de 7163 pacientes – 2006,⁶² manifiesta textualmente: “Aparentemente, la suplementación con calcio representa un beneficio tanto para las mujeres que están expuestas a un riesgo alto de hipertensión gestacional, como para aquellas pertenecientes a comunidades con ingestas bajas en calcio.” Cochrane encuentra un OR = 0,32. Justamente las comunidades con ingestas bajas de calcio se encuentran en países socialmente pobres, y que tienen altas prevalencias de esta patología obstétrica.

Parte fundamental de la explicación fisiopatológica del efecto del calcio iónico en la prevención de preeclampsia, se relaciona por su actividad de cofactor en la conversión de arginina (aminoácido esencial) en óxido nítrico, el cuál es un potente vasodilatador que se encuentra normalmente incrementado durante la gestación normal. Vale destacar que la suplementación de calcio debe ser de 1200 mg diarios, a partir de la semana 16 – 18 de embarazo. También es una buena alternativa, recomendar a la paciente la ingesta de 4 vasos de leche (un litro por día), que proporciona 1180 mg de calcio, pero además nos provee de arginina, la misma que siendo un aminoácido esencial, ingresa en cantidades generosas en productos de origen animal.

ÁCIDO LINOLÉICO

Este ácido graso esencial de 18 carbonos (omega -3), ha sido reportado como beneficioso en determinadas poblaciones, especialmente europeas, aunque con grandes cuestionamientos en sus efectos preventivos de preeclampsia.^{63,64} En términos generales se puede manifestar que los resultados no han sido favorables y peor aún en poblaciones de países pobres, en los cuáles los efectos de la deficiencia son predominantes en nutrientes básicos como el calcio.

ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

Gracias a sus efectos antiagregantes en la década del 90 se trabajó con la suplementación de dosis bajas de acetil salicílico. Se realizaron múltiples trabajos a nivel mundial con resultados esperanzadores, especialmente en la población americana. Sin embargo un estudio que incluyó a la 30.563 pacientes que tenían factores de riesgo para desarrollar preeclampsia, encontró un RR de 0.85 (0.78-0.92).⁶⁵

Por otro lado, un gran trabajo multicéntrico colaborativo internacional dirigido por Cabero Roura, no presentó resultados favorables para la prevención de preeclampsia. Este estudio incluyó pacientes ecuatorianas de Quito, y cuyos resultados tampoco fueron esperanzadores.⁶⁶

Finalmente en la revisiones sistemáticas de Cochrane, se manifiesta “la Aspirina administrada a partir de las 12 semanas de edad gestacional (75 mg/día) disminuye en un 15% el riesgo de que se presente el síndrome de Preeclampsia eclampsia, siendo su RR de 0,81 (0,75 – 0,88).⁶⁷

ANTIOXIDANTES

En general efecto antioxidante hace referencia a la disminución de la muerte celular anticipada, debido al ingreso de oxígeno en los lípidos complejos de las membranas celulares -ácido araquidónico – ácido linoléico, los cuales por tener dobles enlaces (insaturados), permiten

que el oxígeno ingrese en su estructura, se produzca oxidación y destrucción de la membranas celular.

Debemos también reconocer que las especies tóxicas del oxígeno reaccionan con todas las clases de macromoléculas celulares y las reacciones que producen se involucran con estados patológicos como aterosclerosis, ictus, cáncer, enfisema, envejecimiento, DNA, etc. (8-hidroxiguanina, timinal glicol, 5-hidroxi metiluracilo: mutágenos – letales).

Las células tienen diversos mecanismos para protegerse del daño oxidativo, tanto químicos, como enzimáticos. Estos mecanismos se llaman antioxidantes, los cuáles eliminan radicales de oxígeno, reduciendo químicamente los compuestos oxidados.⁶⁸

El efecto antioxidante inicialmente atribuido a la vitamina E (alfa tocoferol), se ha ido expandiendo a varios nutrientes, los mismos que ejercen incluso efectos más potentes que la misma vitamina E. Así, en este orden de antioxidación actualmente tenemos:

- Coenzima Q10
- Vitamina C (ácido ascórbico)
- Vitamina A (retinol) – Beta caroteno
- Selenio
- Vitamina E (Tocoferol)
- Vitamina K (Naftoquinona)

Las hipótesis de la administración de antioxidantes han sido planteadas por el conocimiento que el estrés oxidativo puede jugar un rol importante en el desarrollo de preeclampsia y se ha supuesto que la administración de Vitaminas C y E, podrían reducir el riesgo de esta patología, debido a que en los embarazos complicados con preeclampsia, existe un marcado incremento del estrés oxidativo.^{69,70}

Así se iniciaron trabajos realizados en Canadá, México, Reino Unido y USA, administrando alfa- tocoferol, pues su efecto previene una llave inmunológica: Th1 hacia Th2. Sin embargo, se destaca también que Tocoferol podría potenciar el efecto del Interferon – gamma (IFN-g) mimici facilitando la persistencia de reacciones proinflamatorias en la interfase feto – materno.⁷¹

Pese a todo, se ha reportado trabajos con resultados diversos, en los cuáles además del tocoferol, se acompañó en la suplementación ácido ascórbico. Chappell encontró un OR de 0,39 con una prevalencia del 8% de preeclampsia en el grupo tratado, frente al 17% del grupo control (placebo).⁷²

Pero por otro lado, Beazley reportó 17,3% de preeclampsia en pacientes del grupo tratado, y 18,8% en el grupo placebo. No existieron diferencias significativas.⁷³

Finalmente un estudio multicéntrico publicado por Poston (estudio VIP),⁽⁷⁴⁾ realizado en 2410 pacientes con criterios clínicos de riesgo para desarrollar preeclampsia, en el cual se administra desde las 22 semanas 1000 mg Vit C + 400 UI Vit E a 1199 pacientes y placebo a 1205 pacientes, realizado en 25 hospitales, no existen diferencias significativas.

Por estos antecedentes y otros reportes más, prácticamente este método de prevención se encuentra abandonado, pues los efectos beneficiosos son mínimos, para los riesgos que podrían presentarse.

COENZIMA Q10

Este metabolito es bien definido como un crucial componente de la fosforilación oxidativa a nivel mitocondrial, pero a su vez es también un importante antioxidante en el interior de las membranas.⁷⁵

Durante el embarazo normal existe un verdadero incremento de la producción y de la acción del óxido nítrico.^{76,77,78}

En el año 2003, un equipo universitario de la Facultad de Medicina de la Universidad Central, fuimos el grupo en reportar que la Coenzima Q10, está disminuida en las pacientes con preeclampsia, frente a las embarazadas normales. Estas concentraciones decrecientes de Coenzima Q10, se complementó con la cuantificación del óxido nítrico, comprobando que también estaba disminuido.⁷⁹

En el año 2008, nuestro grupo también publicó un trabajo que reporta las concentraciones de Coenzima Q10 en poblaciones gestantes que viven a diferente nivel de altitud, ratificando esta deficiencia en pacientes que desarrollaron la enfermedad.⁸⁰

Así nos planteamos realizar un trabajo de suplementación de Coenzima Q10, frente a placebo.

El estudio doble ciego, randomizado, incluyó 180 pacientes, con riesgo elevado de desarrollar Preeclampsia. El estudio doble ciego, randomizado se publicó en el año 2009, y una prevalencia de preeclampsia en el grupo tratado del 14% frente al 25% del grupo placebo ($p < 0,035$). El RR fue de 0,56 (0,33 – 0,96). Esto nos permitió concluir que la suplementación de Coenzima Q10 reduce el riesgo de desarrollar Preeclampsia en pacientes que tiene riesgo elevado de desarrollar esta patología.⁸¹

Esta publicación recibió el Premio a la mejor publicación e investigación clínica molecular del año 2009, otorgado por la Asociación de Editores Mundial de Revistas Médicas Científicas.

Estos probables beneficios en la prevención de preeclampsia con la Coenzima Q10, requiere ser profundizado, con un número mayor de pacientes, pues este fue el primer ensayo con este objetivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dekker G, Robillard PY. The birth interval hypothesis—does it really indicate the end of the primipaternity hypothesis?. *J Reprod Immunol*, 2003; 59: 245–251
2. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, et al. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am J Epidemiol*, 2003; 157: 1108–1014
3. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209–215
4. Cerón-Mireles P, Harlow SD, Sánchez-Carrillo CI et al. Risk factors for preeclampsia/eclampsia among working women in Mexico City. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2001; 15:40–46
5. Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med*, 1998; 338:701–705
6. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 182:938–942
7. Wen SW, Demissie K, Yang Q, Walker MC. Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 2004;191: 254–258
8. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hiouth J, Lindheimer MD, MacPherson C. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparous. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 186: 422–426

9. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2002; 100: 369–377
10. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*, 2003; 14:368–374
11. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87:1563–1568
12. Von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction?. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002; 81: 642–648
13. Boggess KA, Lief S, Martha AP, Moos K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2003; 101: 227–231
14. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome?. A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002; 101:6–14
15. Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003; 1: 111–166
16. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180: 1146–1150
17. Einarsson JJ, Sangi-Hagheykar H, Gardner NO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188:1241–1243
18. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Association of rheumatic disease with preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2004; 103: 1190–1193
19. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *Br J Obstet Gynecol*, 2004; 111:200–206
20. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet*, 2003; 72: 168–77
21. Oudejans CB, Mulders J, Lachmeijer AM, et al. The parent-of-origin effect of 10q22 in pre-eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod*, 2004; 10: 589–598
22. The collaborative perinatal study of the National Institute of Neurological Diseases and Stroke. The women and their pregnancies, Washington DC: US Department of Health, Education, and Welfare, 1972; DHEW publication no. (NIH) 73–379
23. Calle A. Registro de Estadísticas del Centro Obstétrico 2011. Hospital Carlos Andrade Marín – Iess, Quito- Ecuador.
24. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979–1986. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 163:460–465.467
25. Chesley LC. History and epidemiology of preeclampsia/eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*, 1984; 27:801–820
26. MacGillivray J. Some observations on the incidence of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Emp*, 1958; 65:536–539
27. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA*, 1991; 165:237–241
28. Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol*, 2000; 151:57–62
29. Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 1996; 7:240–244
30. Robillard PY, Hulsey TC, Perianin J et al. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet*, 1994; 344:973–975
31. Pridjian Gabriella MD; Puschett, Jules B. MD +. Preeclampsia. Part 1: Clinical and Pathophysiologic Considerations. *Obstet Gynecol Surv*, 2002; 57(9):598-618
32. Mastrobattista JM, Skupski DW, Monga M et al. The rate of severe preeclampsia is increased in triplet as compared to twin gestations. *Am J Perinatol*, 1997; 14:263–265
33. Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K et al. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: A population-based cohort study. *Obstet Gynecol*, 1995; 85:645–650
34. Choong S, Meagher S. Antenatal human parvovirus B19 infection and nonimmune hydrops fetalis presenting as severe preeclampsia. *Aust NZ J Obstet Gynecol*, 1996; 36:359–360
35. Pryde PG, Nugent CE, Pridjian G et al. Spontaneous resolution of nonimmune hydrops fetalis secondary to Parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol*, 1992; 79:869–871
36. Rey E, Courturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 171:410–416
37. Mabie WC, Pernoll ML, Biswas MK. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1986; 16:197–205
38. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180:1146–1150
39. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med*, 1999; 340:913
40. Wetzka B, Winkler K, Kinner M et al. Altered lipid metabolism in preeclampsia and HELLP syndrome: Links to enhanced platelet reactivity and fetal growth. *Semin Thromb Hemost*, 1999; 25:455–462
41. Humphries J: Occurrence of hypertensive toxemia of pregnancy in mother-daughter pairs. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 2006; 107:271
42. Dawson LM, Parfrey PS, Hefferton D. Familial risk of pre-eclampsia in Newfoundland: A population-based study. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13:1901
43. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to pre-eclampsia. *N Engl J Med*, 2001; 23:867
44. Lachmeijer AM, Arngrimsson, Bastiaans EJ, et al. A genome-wide scan for pre-eclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet*, 2001; 9:758
45. Kobashi G, Yamada H, Ohta K, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) variant and hypertension in pregnancy. *Am J Med Genet*, 2002; 103:241
46. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Association of rheumatic disease with preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2004; 103: 1190–1193
47. Teran E, Escudero C, Vivero S, Enriquez A, Calle A. Intraplatelet levels of cGMP during normal pregnancy and preeclampsia. *Hipertension in Pregnancy*, 2004; 23(3):303 – 308
48. Von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002; 81:642–48
49. Boggess KA, Lief S, Martha AP, Moos K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2003; 101: 227–31
50. Richards SR, Nelson DM, Zuspan FP: Calcium levels in normal and hypertensive pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol*, 1984; 149:168
51. Pederson EB, Johannesen P, Kristensen S, et al: Calcium, parathyroid hormone and calcitonin in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1984;18:156,
52. Varner VM, Cruikshank DP, Pitkin RM: Calcium metabolism in the hypertensive mother, fetus and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol*, 1983; 147:762
53. Ohara N, Yamasaki M, Morikawa H, Ueda Y, Mochizuki M: Dynamics of calcium metabolism and calcium regulating hormones in pregnancy induced hypertension. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 1986; 62:882
54. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gerther JM y Laragh JH: Hypocalcemia in preeclampsia. *N Engl J Med*, 1987; 316:715

55. Belizán JM, Villar J: The relationship between calcium intake and edema proteinuria and hypertension gestosis: a hypothesis. *Am J Clin Nutr*, 1980; 33:2202-10
56. López Jaramillo P, Narváez M, Weigel M, Calle A, Yépez R: Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy induced hypertension in an Andean population. *Br J Obstet Gynaecol*, 1989; 96:648-55
57. López Jaramillo P, Narváez M, Félix C, Calle A, López A: Dietary calcium supplementation and prevention of pregnancy hypertension. *Lancet*, 1990; 335:293
58. López-Jaramillo P, Calle A, et. al. Calcium supplementation and the risk of preeclampsia in Ecuadorian pregnant teenagers. *Obstet Gynecol*, 1997; 90:162-167
59. Villar J, Repke JT: Calcium supplementation during pregnancy may reduce preterm delivery in high risk populations. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 163:1124-1131
60. Repke JT, Villar J: Pregnancy induced hypertension and low birth weight: The role of calcium. *Am J Clin Nutr*, 1991; 54:2375
61. Belizan JM, Villar J, González L, Campodonico L, Bergel E: Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med*, 1991; 325:1399-405
62. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Suplementación con calcio durante el embarazo para la prevención de trastornos hipertensivos y problemas relacionados. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
63. Olsen SF, Secher NJ. A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial. *Br J Nutr*, 1990; 64:599 – 609
64. Herrera JA, Arévalo Herrera M, Herrera S. Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 1998; 91: 585-590
65. Wallenburg H. Antiplatelet drugs lower the risk of preeclampsia. *Evidence-based Clinical Practice*, 2001; 5(3):103-104
66. Calle A, Chávez A, Chávez M, Enriquez G. Prevención del desarrollo de Preeclampsia mediante la administración de dosis bajas de aspirina. *Rev FESGO*, 2010; 17 (1):50-57
67. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. 2009. Oxford: Update Software
68. Mathiew C, van Holde KE. *Bioquímica*. Ed. McGraw – Hill – Interamericana, II ed., Madrid – España, 2003.
69. Davidge S, Davidge ST, Hubel CA, Brayden RD, et.al. Sera antioxidant activity in uncomplicated pregnancies. *Obst & Gynecol*, 1992; 79:897-901
70. Wang Y, Walsh SWE. Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. *J Soc Gynecol Invest*, 1996; 3:179-84
71. Banerjee S, Chambers A, Campbell S. Is Vitamin E a safe prophylaxis for preeclampsia?. *Am J Obstet Gynecol*, 2006; 194:1228-1233
72. Chappell L.C. et al. Effect of antioxidants on the recurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet*, 1999; 354(9181):810-816
73. Beazley D, Ahokas R, Sibai B et al. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: A double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192:520-522
74. Poston L , Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, et al. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2006; 367:1145-1154
75. Kaikkonen J, Nyyssonen K, Tomasi A, et. al. Antioxidative efficacy of parallel and combined supplementation with coenzyme Q10 and d-alpha-tocopherol in mildly hypercholesterolemic subjects: a randomized placebo-controlled clinical study. *Free Radic Res*, 2000; 33, 329–340
76. Miller V. *Cir Res*, 2000; 87:344-345
77. Davidge ST, Stranko CP, Roberts JM. Urine but not plasma nitric oxide metabolites are decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174:1008-1013
78. Nobunaga T, Tokugawa Y, Hashimoto K, et.al. Plasma nitric oxide levels in pregnant patients with preeclampsia and essential hypertension. *Gynecol Obstet Invest*, 1996; 41:189–193
79. Terán E, Racines M, Vivero S, Escudero C, Molina G, Calle A.: Preeclampsia in associated with a decrease in plasma Coenzyme Q10 Levels. *Free Radl Biol Med*, 2003; 35 (11):1453 – 1456
80. Terán E, Chedraui P, Racines-Orbe M, Vivero S, Villena F, Duchicela F, Nacevilla L, Schwager G, Calle A. Coenzyme Q10 levels in women with preeclampsia living at different altitudes. *Biofactors*, 2008; 32(1-4):185-190
81. Teran E, Hernández I, Nieto B, Távara R, Ocampo JE, Calle A. Coenzyma Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of preeclampsia. *Int J Gynecol Obstet*, 2009; 105:43-45