

## Trabajos Originales

## ESPECTRO CLÍNICO DE LA PREECLAMPSIA: ESTUDIO COMPARATIVO DE SUS DIVERSOS GRADOS DE SEVERIDAD

Mauro Parra C.<sup>1</sup>, Alfredo San Martín O.<sup>2</sup>, Enrique Valdés R.<sup>1</sup>, Jorge Hasbún H.<sup>1</sup>, Lorena Quiroz V.<sup>1</sup>, Manuel Schepeler S.<sup>1</sup>, Sebastián Pérez B.<sup>a</sup>, Carlos Rau M.<sup>a</sup>, Juan Pablo Miranda O.<sup>a</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Becado de Gineco-Obstetricia, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

<sup>a</sup>Alumnos, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

## RESUMEN

**Objetivo:** Comparar los resultados maternos y perinatales en embarazadas que cursaron con preeclampsia (PE) en sus diversas presentaciones en el período 2001 -2005. **Material y Método:** Estudio retrospectivo de 7.205 partos asistidos en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. 204 mujeres presentaron PE/eclampsia, dividiéndose en 3 grupos: PE modera, severa y síndrome de HELLP. Se analizaron las variables clínicas y de laboratorio de la embarazada y del recién nacido. Se compararon estos resultados en los 3 grupos de estudio. Para variables continuas de distribución normal se empleó el análisis de varianza (ANOVA). Para variables categóricas se empleó la tabla de contingencia de Chi2 o la prueba exacta de Fisher. **Resultados:** 80 mujeres presentaron PE moderada (39,2%), 114 PE severa (55,8%) y 10 HELLP (4,9%). Se observaron diferencias significativas en la vía de parto, edad gestacional, peso del recién nacido, percentil, morbi-mortalidad neonatal, complicaciones maternas médico-quirúrgicas en los grupos de PE severa y HELLP comparados con las PE moderadas. La PE severa tuvo una mayor proteinuria que los otros dos grupos. Así mismo, se observaron también diferencias significativas en el grupo de síndrome de HELLP en los niveles de enzimas hepáticas, LDH y recuento plaquetario en comparación con el grupo de las PE moderadas y severas. **Conclusión:** La PE es una entidad clínica que puede presentarse en diversos grados de severidad, por lo que su correcta clasificación de acuerdo a criterios clínicos y de laboratorio, es clave para el tratamiento y pronóstico de las pacientes.

**PALABRAS CLAVES:** *Preeclampsia, síndrome de HELLP, morbi-mortalidad maternal y neonatal*

## SUMMARY

**Objective:** The aim of this study was to compare maternal and perinatal outcome in pregnant women with the different spectrum of severity of pre-eclampsia (PE). **Methods:** A retrospective study in 7205 pregnancies delivered at the University of Chile Hospital. 204 pregnant women were diagnosed preeclampsia, which were divided in three groups: moderate PE, severe PE, and HELLP syndrome, according to standard definitions. The maternal and perinatal outcomes were analyzed between groups and statistically differences were considered when  $p < 0.05$ . Analyses of variance (ANOVA) and Chi2 or Fisher's exact tests were used for continuous or categorical variables, respectively. **Results:** 80 women were moderate PE (39.2%), 114 severe PE (55.8%), and 10 HELLP (4.9%). Rate of cesarean section, birthweight, gestational age, fetal percentile, neonatal mortality and morbidity and medical and surgical maternal morbidity were

significantly different between severe conditions and moderate one. 24-hours proteinuria was significantly higher in severe PE compared to other groups. Furthermore, levels of liver enzymes and lactate dehydrogenase were higher and platelet count lower in HELLP syndrome compared to moderate and severe cases. *Conclusion:* This study confirms that there are different clinical and biochemical manifestations according to the grade of severity of the preeclampsia, being worst in those with severe conditions and HELLP syndrome compared to moderate cases. Therefore, a correct classification, according to strict clinical criteria and laboratory parameters, would be essential for appropriate treatment and prognosis.

**KEY WORDS:** *Preeclampsia, HELLP syndrome, maternal and neonatal outcome*

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes hipertensivos del embarazo (SHE) afectan entre un 7-10% de las gestaciones (1). La preeclampsia (PE) es una enfermedad multisistémica, de causa desconocida, que afecta aproximadamente al 3-5% de las mujeres embarazadas (2,3) y es la principal causa de muerte materna y una de las principales causas de morbi-mortalidad perinatal en Chile (4). La PE es un síndrome clínico cuyo diagnóstico operacional está basado en la presencia de hipertensión y proteinuria. Aunque su origen es desconocido, existe consenso en que existiría una exacerbación de la respuesta inflamatoria sistémica fisiológicamente observada en la mujer embarazada, la cual se caracteriza por una activación y/o disfunción endotelial que sería consecuencia de diversos procesos fisiológicos y/o patológicos relacionados con la placenta (5). Entre esta última, Roberts y Lain señalaron que la disfunción endotelial, característica de la PE, es originada por un factor sintetizado en respuesta a una alteración en la placentación fisiológica en la primera mitad del embarazo (6). Este factor podría estar asociado a sustancias derivadas del estrés oxidativo producido por la hipoperfusión del espacio intervelloso (7,8).

La PE se puede clasificar en condiciones moderadas o severas, de acuerdo especialmente a parámetros como las cifras tensionales y niveles de proteinuria, entre otros factores clínicos y de laboratorio (9). Entre las condiciones severas de la PE destaca la eclampsia y el síndrome de HELLP.

El síndrome de HELLP, término acuñado por Weinstein y cols en 1982 (10) para describir un cuadro clínico que cursa con hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count), afecta al 0,1-0,6% de los embarazos, lo que corresponde al 4-20% de las pacientes con PE (11,12). Por lo general está precedido de hipertensión y proteinuria, aunque ésta última puede estar au-

sente en el 15-20% de los casos (13). El hallazgo más constante es la trombocitopenia, lo que obliga a efectuar el diagnóstico diferencial con trombocitopenia gestacional, púrpura trombocitopénica idiopático, púrpura trombocitopénica trombótico, síndrome hemolítico urémico, hígado graso agudo del embarazo. El síndrome de HELLP está asociado con un incremento significativo de la morbi-mortalidad materna, tales como edema pulmonar (8%), insuficiencia renal aguda (3%), coagulación intravascular diseminada (15%) y desprendimiento placentario (9%). La incidencia de las condiciones anteriores, aumenta cuando no se realiza un diagnóstico oportuno (14). En cuanto a las complicaciones fetales, estas se relacionan con el incremento de incidencia de parto prematuro y sus consecuencias como muerte neonatal, distrés respiratorio, displasia broncopulmonar, hemorragia intracerebral y enterocolitis necrotizante (15).

El objetivo de este estudio fue comparar los resultados maternos y perinatales en embarazadas que cursaron con PE, en sus diversas presentaciones clínicas, en la Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre los años 2001 al 2005.

## MATERIAL Y MÉTODO

Revisión retrospectiva de las fichas clínicas de todas las mujeres clasificadas como síndromes hipertensivos del embarazo en la Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, entre el 1 de Enero 2001 y el 28 de Febrero 2005. Los partos totales durante en este periodo fueron 7205, excluyéndose 3,4% de ellos debido a presentar malformaciones mayores (n= 246). En las 6959 pacientes incorporadas hubo 108 gemelares (1,6%).

Se diagnosticaron 518 síndromes hipertensivos del embarazo (7,4%). Para el análisis de este estudio se excluyeron aquellas pacientes con síndrome hipertensivo no proteinúrico y las hipertensiones crónicas sin PE sobreagregada. Final-

mente, las mujeres embarazadas con PE fueron agrupadas en aquellas con PE moderada (n=80), severas (n=114) y aquellas con diagnóstico de HELLP completo (n=10). Las mujeres con eclampsia fueron incluidas en el grupo con PE severa, como también las mujeres con PE sobreagregada a una hipertensión crónica se subclasificaron en moderadas o severas.

Se definió como PE moderada la presencia de presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg y  $< 160$  mmHg y presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg y  $< 110$  mmHg en al menos dos ocasiones separadas por 4-6 horas, después de la semana 20 de gestación, en mujeres sin antecedentes previos de hipertensión, asociado a la presencia de proteinuria con un valor  $\geq 300$  mg/24h (8,9). Mientras que la PE severa se definió como la presencia de PAS  $\geq 160$  mmHg y/o PAD  $\geq 110$  mmHg, proteinuria  $\geq 5$ g/24h, creatinemia  $\geq 1,2$  mg/dL, trombocitopenia  $< 100.000$  plaquetas/mL, aumento de enzimas hepáticas (GOT y GPT), presencia de anemia hemolítica microangiopática (aumento LDH), síntomas clínicos severos (fotopsia, cefalea, epigastralgia o dolor hipocondrio derecho, edema o hemorragia retinal), edema agudo de pulmón, oliguria, o restricción del crecimiento fetal u oligohidraomnios, criterios definidos por ACOG. Las pacientes con eclampsia fueron definidas como una convulsión tónico-clónica asociada a proteinuria e hipertensión en el embarazo (16). El síndrome de HELLP se definió como la triada de trombocitopenia ( $< 100.000$  plaquetas/mL), evidencia de disfunción hepática (GOT  $\geq 70$  UI/L y GPT  $\geq 70$  UI/L), y evidencias de hemólisis (LDH  $> 600$  UI/L) (17). Finalmente, la hipertensión crónica se definió como la presencia de hipertensión pre-gestacional o la elevación de la presión arterial sobre 140 y/o 90 en los tres primeros meses del embarazo (18).

Se consideraron complicaciones neonatales el sufrimiento fetal agudo, síndrome de membrana hialina, enterocolitis necrotizante y displasia broncopulmonar.

Las complicaciones maternas quirúrgicas fueron la hemorragia, la ligadura de las arterias hipogástricas, el hematoma subcapsular hepático, el hematoma subaponeurótico, el hemoperitoneo y la lesión vesical. Mientras que las complicaciones médicas de la madre fueron la encefalopatía hipertensiva, la insuficiencia renal aguda, el desprendimiento de retina, la politransfusión, el síndrome nefrótico, la intoxicación por magnesio y la hipertensión arterial de difícil manejo.

Para el análisis estadístico, las variables continuas fueron evaluadas con la prueba de Kolmo-

gorov-Smirnov para determinar su distribución Gaussiana. Para las variables continuas con distribución normal se empleó el análisis de varianza (ANOVA); con la prueba de Bonferroni se evaluó la diferencia entre las variables. Cuando no hubo una distribución normal, se empleó un ANOVA en rangos y la prueba secundaria fue la prueba de Dunn. Para las variables categóricas se empleó la tabla de contingencia de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, cuando correspondiese. Para el análisis estadístico se consideraron los tres grupos de estudio, asumiéndose una diferencia estadística con un valor  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Ochenta pacientes cumplieron con criterios de PE moderada (39,2%), 114 de severa (55,8%) y solamente 10 de HELLP completo (4,9%). Es importante señalar que 5 mujeres presentaron eclampsia (2,4%), de las cuales 4 fueron incorporadas en el grupo de análisis de PE severa y 1 en el grupo de HELLP completo. Además, 17 de las 27 mujeres con hipertensión crónica con PE sobreagregada fueron consideradas en el grupo de PE severa, las restantes en el de PE moderada. De los 108 embarazos gemelares, 13 presentaron algún tipo de PE (12,0%) y de ellas solo 38,4% fueron consideradas severas. No hubo cuadros de HELLP o eclampsias.

No hubo diferencias significativas en la edad materna, índice de masa corporal (IMC), paridad y hábito tabáquico entre los tres grupos del estudio (Tabla I). Sin embargo, se observó una marcada diferencia en la vía del parto, edad gestacional al parto, peso del recién nacido y su percentil en los grupos de PE severas y HELLP comparada con las PE moderadas (Tabla I y II).

Hubo también un progresivo aumento de la morbi-mortalidad perinatal de acuerdo a los grupos de estudio. Las PE moderadas no presentaron pérdida reproductiva, ni morbilidad neonatal (Tabla II). Sin embargo, aproximadamente un 40% de los HELLP y 10% de las PE severas resultaron en un mortinato o mortineonato, como también un 40 y 20% de las mujeres con PE severa y HELLP, respectivamente, presentaron alguna patología neonatal relacionada con la prematuridad o sufrimiento fetal. Por otro lado, el test de Apgar al minuto y a los 5 minutos menor de 7 fue significativamente mayor en los grupos con PE severa y HELLP, comparado con PE moderada, sin embargo no se observaron diferencias significativas entre PE severa y HELLP (Tabla II).

Tabla I

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS MADRES DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE PREECLAMPSIA SEGÚN GRADO DE SEVERIDAD**

<i>Características clínicas</i>	<i>PE moderada (n=80)</i>	<i>PE severa (n=114)</i>	<i>HELLP (n=10)</i>
Edad materna (años)	30,9±6,6	30,5±6,8	28,8±5,7
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,6±7,5	31,9±7,3	26,6±0,2
Tabaquismo (%)	6 (7,5)	17 (14,9)	0 (0)
Primiparidad (%)	35 (43,8)	55 (48,2)	6 (60)
Cesárea (%)	48 (66,7)	99 (90)*	10 (100)*
Días de hospitalización (rango)	5,5 (4,0-7,0)	6,0 (4,0-9,0)	5,0 (1,0-7,3)
Complicaciones medico-quirúrgicas (%)	0 (0)	18 (15,8)*	9 (90)*

PE: Preeclampsia. IMC: Índice masa corporal. \*p<0,05 comparado con PE moderada.

Tabla II

**HALLAZGOS NEONATALES EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE MUJERES CON PREECLAMPSIA SEGÚN GRADO DE SEVERIDAD**

<i>Características clínicas</i>	<i>PE moderada (n=80)</i>	<i>PE severa (n=114)</i>	<i>HELLP (n=10)</i>
Edad gestacional (rango)	37,4 (35,6-38,2)	33,0*(30,1-35,0)	27,7*(26,0-33,0)
Parto prematuro <35 sem (%)	14 (17,5)	83 (72,8)*	8 (80,0)*
Peso RN (g)	2986,3 ± 678,9	1771,0 ± 839,1*	1170,5 ± 879,2*
Percentil (%)	46,7 (25,0-67,5)	12,8*(4,5-36,4)	12,7*(0,2-19,6)
RCF (%)	0 (0)	48 (42,1)*	4 (40,0)*
Apgar <7 al minuto (%)	4 (5,0)	18 (15,8)*	4 (40,0)*
Apgar <7 a los 5 minutos (%)	0 (0,0)	7 (6,1)	2 (20,0)*
Mortinato/mortineonato (%)	0 (0,0)	10 (8,8)	4 (40,0)*
Complicaciones neonatales (%)	0 (0,0)	5 (4,4)	2 (20,0)*

PE: Preeclampsia. RN: Recién nacido. RCF: Restricción del crecimiento fetal. \*p<0,05 comparado con PE moderada.

Las complicaciones médico-quirúrgicas, al igual que las neonatales, tuvieron un aumento secuencial de acuerdo al grupo patológico de mayor severidad. Estas fueron significativamente mayores en los grupos con HELLP (90%) y PE severa (15,8%) comparadas con ausencia de ellas en las PE moderadas.

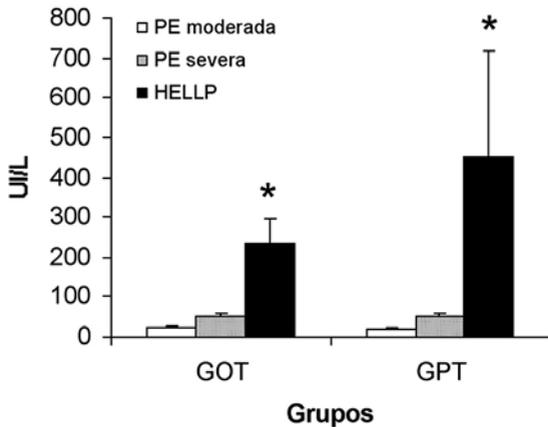
De acuerdo a lo esperado, el grupo con HELLP tuvo un significativo aumento de los marcadores de daño hepático y hematológico (Figura 1 y 2), mientras que la PE severa no se diferenció en estos parámetros con los observados en la PE moderada. Por otro lado, la PE severa mostró 6 y 3 veces mayor proteinuria que las mujeres con PE moderada y HELLP, respectivamente (Tabla III).

## DISCUSIÓN

Este estudio confirma las diferencias encontradas en la literatura internacional en relación a los

resultados maternos y perinatales en mujeres que cursan con los distintos grados de severidad de la preeclampsia (17,18).

A nivel nacional, al igual que en diversas publicaciones en la literatura internacional, la PE juega un rol fundamental como patología del embarazo, constituyéndose como la principal causa de muerte materna y de morbi-mortalidad perinatal en nuestro país (4,21). La incidencia del SHE en nuestro estudio es similar a la descrita en la literatura internacional (19), como también la incidencia de preeclampsia, eclampsia y HELLP (7,20). Se acepta que la incidencia de SHE fluctúa entre 7 y 15% de los embarazos, siendo la PE alrededor del 3 a 7% y la eclampsia un 1%. Por otro lado, el síndrome HELLP es un cuadro de rara ocurrencia, afectando entre 1 a 20 por 10.000 embarazos (20). Distintas publicaciones muestran que el SHE presenta una continua disminución en la incidencia de sus distintas variantes de acuerdo a la



GOT: Transaminasa oxalacética. GPT: Transaminasa pirúvica.

Figura 1. Concentración de enzimas hepáticas en los distintos grupos de PE según los grados de severidad.

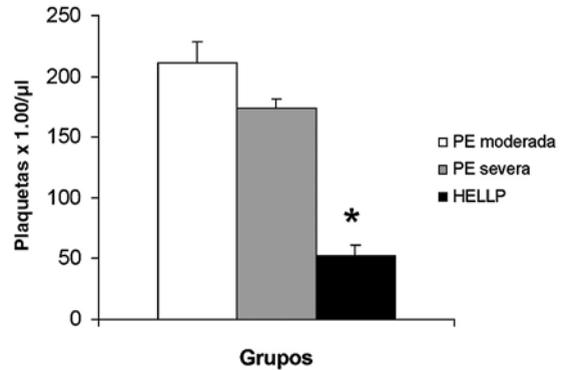


Figura 2. Concentración de plaquetas en los distintos grupos de preeclampsia (PE) según grado de severidad.

severidad, sin embargo, en nuestro estudio observamos que la incidencia de PE severa es mayor que la de PE moderada. Esto podría ser explicado por el hecho de que nuestro Hospital Universitario es un centro que concentra una mayor incidencia de patologías del embarazo, y como ejemplo de lo anterior, nuestras tasas de prematuridad son prácticamente el doble de la observada a nivel nacional (10 vs. 6%).

La incidencia de PE en el embarazo gemelar fue 5 veces superior a la de los embarazos únicos, con solo 40% de ellas consideradas como severas, pero sin HELLP o eclampsia. Este hecho podría ser explicado por la teoría de Redman y cols, que establece que el embarazo fisiológicamente origina una respuesta inflamatoria sistémica

en la madre, la cual se ve exacerbada en la PE. Dicha respuesta inflamatoria sería mayor en embarazos múltiples, debido a su mayor masa placentaria, y por ende, una mayor deportación de sinciotrofoblasto al torrente sanguíneo materno. Lo anterior, aumentaría la activación/disfunción endotelial, como también la activación de monolitos y granulocitos, exacerbando, por lo tanto, la respuesta inflamatoria y conduciendo a la aparición de PE (5). Así mismo, la mayor incidencia de PE en embarazos gemelares es concordante con estudios poblacionales en donde se ha establecido como un factor de riesgo para su desarrollo, en comparación con los embarazos únicos (23,24).

En nuestro estudio observamos una mayor incidencia de partos prematuros menores a 35 se-

Tabla III

HALLAZGOS DE LABORATORIO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE PREECLAMPSIA SEGÚN GRADO DE SEVERIDAD

	PE moderada (n=80)	PE severa (n=114)	HELLP (n=10)
Proteinuria (mg/24h)	0,6 (0,4-0,9)	3,3* (0,8-6,7)	1,2 (0,7-2,9)
Hematocrito (%)	36,0 (35,0-37,0)	35,5 (33,0-38,0)	35,0 (31,0-39,0)
Plaquetas (103 /μL)	192,5 (146,0-263,0)	174,0 (120,7-219,3)	39,1**(33,0-77,0)
Bilirrubina (mg/dL)	0,27 (0,23-0,38)	0,32 (0,24-0,50)	0,85**( 0,50-1,00)
GOT (UI/L)	22,0 (17,7-28,0)	28,0 (20,0-44,0)	192,5**(94,0-303,0)
GPT (UI/L)	18,0 (13,7-25,3)	24,0 (15,0-55,8)	168,5**(111,0-257,0)
LDH (UI/L)	427,0 (263,5-503,3)	588,5 (327,0-885,5)	1394,0**(1021,0-1803,0)
Creatinina (mg/dL)	0,75 (0,64-0,88)	0,85 (0,70-1,05)	0,99 (0,60-1,54)

PE: Preeclampsia. GOT: Transaminasa oxalacética. GPT: Transaminasa pirúvica. LDH: Lactodeshidrogenasa.

\*p<0,05 comparando con PE moderada.

\*\*p<0,05 comparando con PE moderada y severa.

manas y RCF en los grupos de PE severa y HELLP, alrededor de 80% y 40% respectivamente, comparados con los de PE moderada. También, hubo un mayor riesgo de morbi-mortalidad en los grupos de mayor severidad al compararlos con la condición moderada. Sin embargo, los recién nacidos de mujeres con síndrome de HELLP tuvieron 4 veces más riesgo de morbi-mortalidad perinatal que la PE severa.

En cuanto a los resultados perinatales, se observaron diferencias significativas entre las condiciones severas y las moderadas. Sin embargo, también hubo una diferencia significativa entre las mujeres con síndrome de HELLP y las PE severas, siendo 4 a 5 veces mayor el número de complicaciones. Estos resultados son concordantes con otros estudios, en los que se ha establecido una correlación entre la morbi-mortalidad neonatal, severidad del cuadro y parámetros perinatales, tales como la edad gestacional y el momento del parto (17).

A la mayor incidencia de cesáreas en las condiciones severas comparadas con la PE moderada, se adicionó también un mayor número de complicaciones médico-quirúrgicas, especialmente en el 90% de las mujeres que presentaron HELLP. Por otro lado, interesantemente, se observó que la PE severa se caracterizó especialmente por un mayor rango de proteinuria que las otras dos condiciones, y por otro lado, el HELLP se caracterizó por daño hepático y hematológico. El mayor rango de proteinuria observado en la PE severa, en comparación con el síndrome de HELLP, y por otro lado, el mayor daño hepático y hematológico del síndrome de HELLP comparado con la PE severa, podría ser explicado por las diferencias observadas en los niveles de los factores antiangiogénicos. Una publicación reciente (24), observó un creciente aumento en la concentración de una sustancia antiangiogénica, conocida como endoglina soluble (sEgl), en las mujeres que presentaron diversos grados de severidad de la PE, siendo significativamente mayor en el síndrome de HELLP, incluso al compararlo con la PE severa. Además, ellos también observaron un aumento progresivo, y de acuerdo a la severidad, de la concentración plasmática de otro factor antiangiogénico, el receptor soluble del factor de crecimiento vascular (sFlt-1). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas, e incluso sus niveles fueron menores, en el síndrome de HELLP al compararlo con la PE severa. Estos hallazgos son consistentes con el hecho de que la endoglina estaría involucrada en las modificaciones hematológicas y

hepáticas de las condiciones hipertensivas severas, mientras que el sFlt-1 se ha asociado a la disfunción endotelial, y especialmente al daño renal (25)

En conclusión, debido a las importantes diferencias pronósticas en la PE, de acuerdo a su severidad y especialmente frente al diagnóstico de HELLP, es necesario un estricto criterio para diferenciar cada uno de estos grupos, lo que va a repercutir directamente en la conducta y manejo clínico-obstétrico de cada caso en particular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Egerman RS, Sibai BM. HELLP Syndrome. Clin Obstet Gynecol 1999;42(2):381-9.
2. Villar K, Say L, Gülmezoglu AM, Merialdi M, Lindheimer MD, Betran AP, Piaggio G. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. In: Critchley H, MacLean AB, Poston L, Walker JJ (eds). PRE-ECLAMPSIA. London: RCOG Press: 2003; 189-207.
3. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003;102:181-92.
4. Valdés G, Oyarzún E. Síndromes hipertensivos del embarazo. En: Pérez A, Donoso E (eds). OBSTETRICIA. Santiago, Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo 1999;52-60
5. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999;180:499-506.
6. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. Placenta 2002;23(5): 359-72.
7. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: Pre-eclampsia. Nat Clin Pract Nephrol 2005;1(2):98-114.
8. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005;365(9461):785-99.
9. Geller SE, Rosenberg D, Cox SM, Brown ML, Simonson L, Driscoll CA, Kilpatrick SJ. The continuum of maternal morbidity and mortality: factor associated with severity. Am J Obstet Gynecol 2004;191(3):939-44.
10. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982;142(2):159-67.
11. Fish R. The HELLP syndrome: a case report and review of the literature. J Emerg Med 1993;11(2): 169-74.
12. Abroug F, Boujdaria R, Nouria S, Abroug S, Sousisi M, Najjar MF, et al. HELLp syndrome: incidence and maternal-fetal outcome-a prospective study. Intensive Care Med 1992;18(5):274-7.
13. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver

- enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155(3):501-9.
14. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt 1):981-91.
  15. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1 Pt1):221-5.
  16. Cunningham F, Fernandez C, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(4):1291-98.
  17. Hadad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome versus severe preeclampsia: Onset at  $\leq 28.0$  weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183 (6):1475-9
  18. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100(2):369-77.
  19. Mackay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97:533-8.
  20. Le Thi Thuong D, Tieulié N, Costedoat N, Andreu MR, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, *et al.* The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005;64;273-278.
  21. Donoso E. Reducción de la mortalidad materna en Chile de 1990 a 2000. *Rev Panam Salud Pública* 2004;15(5):326-30.
  22. Walker MC, Murphy KE, Pan S, Yang Q, Wen SW. Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *BJOG* 2004;111(11):1294-6.
  23. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, *et al.* Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(4):938-42.
  24. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, *et al.* Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12(6):642-9.
  25. Maynard SE, Min JY, Merchan J, *et al.* Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
-