

## Documentos

# Preeclampsia: la evolución diagnóstica desde la genómica y la proteómica

Evert Jiménez Cotes<sup>a</sup>, Lina Martínez Sánchez<sup>1</sup>, Natalia Vargas Grisales<sup>a</sup>, Camilo Agudelo Vélez<sup>2</sup>, Isabel Ortiz Trujillo.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana; <sup>2</sup>Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín, Colombia.

<sup>a</sup>Alumno de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

## RESUMEN

La preeclampsia se define como la presencia de hipertensión arterial evidenciada con dos lecturas de presión arterial  $\geq 140/90$  (presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg o diastólica  $\geq 90$  mmHg) y proteinuria superior a 0,3 g/día después de la vigésima semana de embarazo en pacientes anteriormente normotensas. Aún se desconoce la verdadera causa, aunque existen algunas teorías que indican que la combinación de varios factores ambientales, genéticos e inmunológicos puede aumentar la susceptibilidad. La genómica y proteómica han venido proporcionando herramientas para la comprensión y diagnóstico de nuevos biomarcadores que apunten hacia novedosos avances en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de dicha patología.

**PALABRAS CLAVE:** *Preeclampsia, genómica, proteómica*

## SUMMARY

Preeclampsia was defined as the presence of hypertension evidenced two blood pressure readings  $\geq 140/90$  (systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg or diastolic  $\geq 90$  mmHg) and proteinuria greater than 0.3 g/day after the twentieth week pregnancy in previously normotensive patients. Still the real cause is unknown, although there are some theories that suggest that a combination of environmental factors, genetic and immunological may increase susceptibility. Genomics and proteomics have been providing necessary progress in the understanding and diagnosis of new biomarkers that point to novel advances in the diagnosis, prevention and treatment of this disease.

**KEY WORDS:** *Preeclampsia, genomics, proteomics*

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una patología asociada a población gestante con una alta incidencia en el mundo. Es importante evaluar la influencia de condicionantes externos y la intervención médica, para promover medidas de acción saludables que

favorezcan el mejoramiento en la calidad de vida de las pacientes. Una intervención temprana que detecte la enfermedad oportunamente, es la base para reducir las estadísticas de mortalidad.

Las muertes generadas por PE siguen un patrón común en cuanto a su aparición, desarrollo y en su gran mayoría evitables, siempre y cuando se

diagnostique y trate oportunamente, porque casos de diagnóstico tardío ponen en peligro la vida del feto y de la madre (1,2).

La PE se ha definido como la enfermedad de las múltiples teorías, dado que ninguna de ellas ha podido explicar en la totalidad su origen y desarrollo. Esta patología es considerada la causa número uno de mortalidad materna, siendo el accidente cerebrovascular la complicación más frecuente (3,4). Es necesario identificar y definir los factores de riesgo que predisponen a su aparición, para comprender un poco más a fondo el mecanismo y la secuencialidad involucradas en su desarrollo. Entre los factores de riesgo asociados a su aparición se encuentran las mujeres cuyas madres tuvieron preeclampsia, la primigravidez (con el 85% de los casos), sin embargo, se ha visto que la incidencia disminuye considerablemente en el segundo embarazo (5).

**Generalidades.** La PE se define como la presencia de hipertensión arterial evidenciada con dos lecturas de presión arterial  $\geq 140/90$  (presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg o diastólica  $\geq 90$  mmHg), y proteinuria superior a 0,3 g/día después de la vigésima semana de embarazo en pacientes anteriormente normotensas (6-8). Aún se desconoce la verdadera causa de la PE, algunas teorías indican que la combinación de varios factores ambientales, genéticos e inmunológicos puede aumentar la susceptibilidad de padecerla (9,10). La PE afecta de 3-5% de todas las gestantes, con una incidencia de 3-7% en nulíparas y 1-3% múltiparas, por lo que es una de las complicaciones más frecuentes durante el embarazo y es también una de las principales causas de partos prematuros en el mundo (10-13). A nivel mundial, los trastornos hipertensivos del embarazo son responsables de hasta 50.000 muertes de mujeres maternas y 900.000 muertes perinatales anuales (14). En Colombia, la PE constituye la principal causa de mortalidad materna con 38% de los fallecimientos; además, se asocia con una mortalidad perinatal cinco veces mayor. Alcanza una incidencia cercana al 7% del total de mujeres embarazadas y ocasiona una tasa de mortalidad materna de 42/100.000 nacidos vivos (15). La PE también se puede presentar de forma atípica, en algunos casos con hipertensión asociada a síntomas sistémicos, alteraciones de las pruebas hematológicas o de las enzimas hepáticas sin proteinuria. Otras formas atípicas incluyen los casos que se producen antes de las 20 semanas de gestación por lo general asociada con la enfermedad trofoblástica gestacional y aquellas que se manifiestan pasadas las 48 horas después del parto (9,16,17).

**Diagnóstico.** La detección de gestantes en riesgo se basa en los antecedentes obstétricos, médicos y familiares. Factores de riesgo como historia médica de hipertensión crónica, enfermedad renal, diabetes, obesidad, edad  $>35$  años y característi-

cas del embarazo, como embarazo gemelar o embarazo molar, episodios previos de preeclampsia o anomalía congénita fetal, aumentan el riesgo de sufrir PE. Aquellas pacientes con diagnóstico previo de PE tienen un 60% de riesgo de padecerla nuevamente. El problema es particularmente grave en las primigestantes, en las cuales no siempre se detectan factores de riesgo por lo que no se benefician de programas de control y prevención de accidentes vasculares útero-placentarios (18,19). Otro factor que se ha visto asociado a la incidencia de preeclampsia es la altura sobre el nivel del mar relacionado con el mayor grado de hipoxia placentaria (13,20).

Las pruebas clínicas y de laboratorio son de gran utilidad para definir y determinar la severidad de la PE. La preeclampsia leve se define como presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg, medida en dos ocasiones por lo menos con 6 horas de diferencia y proteinuria  $>0,3$  g/día. La definición de preeclampsia severa está dada por presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg o diastólica  $\geq 110$  mmHg, trastornos neurológicos maternos tales como dolor de cabeza, fosfenos, tinnitus, eclampsia, edema agudo de pulmón, proteinuria  $>5$  g/día, oliguria  $<500$  cc/día, creatinina 0,120 mmol/L, síndrome de HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets Count), trombocitopenia  $<100.000/mm^3$  y criterios de retraso de crecimiento intrauterino o la muerte del feto en el útero (21). El examen clínico debe incluir la medición de la presión arterial en reposo, evaluar la presencia de edema, cardiomiopatía y falla renal aguda. El feto debe ser evaluado por electrocardiografía y a la madre deben realizarse como pruebas de laboratorio hemograma completo, haptoglobina, lactato deshidrogenasa, bilirrubina, enzimas hepáticas para identificar un posible síndrome de HELLP; electrólitos, urea y creatinina permiten evaluar la función renal. Otros exámenes incluyen ultrasonido fetal con doppler del cordón umbilical y arterias uterinas, la estimación del peso fetal y el examen de la placenta (13,22).

**Complicaciones.** A nivel mundial la PE sigue siendo la principal causa de mortalidad materna y perinatal. Es una enfermedad específica del embarazo que puede llevar a complicaciones en múltiples órganos y sistemas, con una morbilidad de aproximadamente 15% en mujeres con pre-eclampsia severa (23). La eclampsia, una de las complicaciones más graves, es un trastorno del sistema nervioso central caracterizado por convulsiones tónico-clónicas generalizadas, afectando aproximadamente al 2% de los casos de PE en los Estados Unidos. Aunque es difícil predecir, en el 79% de los signos y síntomas como dolor de cabeza (56%), trastornos visuales (23%), dolor epigástrico (17%), hipertensión (48%), proteinuria (46%), hipertensión concurrente y proteinuria (38%) están presentes durante la semana

antes de la primera crisis ecláptica (24,25). Hasta un tercio de los casos de eclampsia se producen después del parto, incluso días o semanas (6,12). La insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, edema pulmonar y el síndrome de HELLP son complicaciones adicionales. Este síndrome se presenta en el 10-20% de las mujeres con preeclampsia grave, donde a causa de una microangiopatía trombótica se produce un daño endotelial y desarrollan el síndrome de HELLP, considerándose una variante severa de la PE, lo que se asocia a un mayor riesgo de mortalidad materna y neonatal (6,7,23,26). A largo plazo el riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular se duplica en mujeres con preeclampsia (26-28). Los descendientes de embarazos complicados por PE presentan mayores niveles de presión arterial en la infancia y adolescencia (29). Además, un mayor riesgo de hospitalización por enfermedades metabólicas, epilepsia y otras complicaciones neurológicas (30). Pero son aún más graves las complicaciones fetales donde se incluyen prematuridad, desprendimiento de la placenta, mayor riesgo de muerte perinatal y restricción del crecimiento intrauterino con una probabilidad de ser 10-25% más pequeños para la edad gestacional a causa de la isquemia y la baja perfusión útero-placentaria (6,7,12,17,31).

## ENFOQUE PROTEÓMICO

La proteómica es el estudio y caracterización de todo el conjunto de proteínas expresadas de un genoma. Dado que la proteinuria es una de las características más notables de la preeclampsia, y a su vez refleja la severidad de la enfermedad, la proteómica ha venido estudiando múltiples cambios proteicos durante el embarazo que puedan proporcionar avances necesarios en la comprensión y diagnóstico de nuevos biomarcadores que apunten hacia novedosos avances en la prevención y el tratamiento de la PE.

Un estudio realizado en el 2009, reportó 11 proteínas como posibles biomarcadores involucrados en la patogénesis de la PE; canal intracelular de clorhidrato 3 (CLIC3), apolipoproteína A1 (Apo A-I), transtiretina (TTR), proteína disulfuroisomerasa (PDI), peroxirredoxina 2 (PRDX2), peroxirredoxina 3 (PRDX3), proteína de choque térmico 70 (Hsp 70), Cu/Zn-superoxido dismutasa (SOD-1), actina gamma 1 propeptido (ACTG1), cadena A de enoil coenzima A hidratasa y la proteína de choque térmico 96 (Hsp 96). Cuatro de las 11 proteínas (CLIC3, Apo A-I, TTR, PDI) presentan niveles aumentados, mientras las siete restantes (PRDX2, PRDX3, Hsp 70, SOD-1, ACTG1, cadena A de enoil coenzima A hidratasa, Hsp 96) se encuentran disminuidas. Adicionalmente, presentan una actividad antioxidante lo que favorece un microambiente adecuado para el desarrollo de PE en comparación con placentas

normales (4).

Otro estudio describió un grupo de moléculas denominadas ficolinas (FCN2 y FCN3), correspondientes a factores circulantes derivados de la placenta, como responsables de la respuesta inflamatoria sistémica y el reconocimiento inmune local, asociados al desarrollo de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia (32). Posteriormente, en otra investigación encontraron que la forma monomérica de la proteína transtiretina se encuentra elevada en el líquido amniótico de mujeres con PE (33).

Diferentes tejidos y fluidos han sido sujeto de análisis proteómico, entre ellos trofoblastos primarios en cultivo, membranas placentarias, orina, líquido amniótico y sangre materna en los que se han encontrado algunos cambios relacionados con la patogénesis de la PE (32,34). Recientemente, se identificó un fragmento de 21 aminoácidos del extremo C-terminal de la SERPINA1 (Serine Protease Inhibitor A1) y la albúmina como biomarcadores para el diagnóstico y diferenciación de PE con otros trastornos hipertensivos del embarazo. El aumento en la excreción urinaria de albúmina y el aumento de hasta 10 veces sobre el valor normal de la SERPINA1, parecen ser una característica de la PE, lo que sugiere nuevos mecanismos fisiopatológicos en relación con la SERPINA1 y ofrece nuevos biomarcadores proteómicos urinarios para la detección temprana de PE (35,36). Otros estudios han demostrado que pequeños aumentos en los niveles de la SERPINA1 en suero están asociados con el desarrollo de la hipertensión arterial y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (37,38). Una explicación a esto puede ser la inhibición del sistema kaliceín-quinasa, y un aumento en la regulación de la SERPINA1 en plasma favoreciendo la activación del sistema renina-angiotensina generando a su vez, cuadros de hipertensión y vasoconstricción sistémica sostenida. Dicho estudio sugiere además, que la placenta no es la causante de la elevación de los niveles de SERPINA1, sino que actúa como sitio de depósito y que, en condiciones inflamatorias agudas, también se encuentran niveles elevados. Por lo tanto, la elevación de SERPINA1 en la PE no es un hallazgo característico, sino su patrón de fragmentación presente en la orina (39).

Por otro lado, algunas proteínas involucradas en el metabolismo de los lípidos, en la activación del complemento y en la coagulación, también han sido objeto de múltiples estudios en los últimos años. Uno de ellos propone que alteraciones específicas en la circulación de las isoformas de la apolipoproteína E (ApoE) estarían asociadas con la patogénesis de la PE. Aunque dicho estudio no encontró cambios en las concentraciones plasmáticas de ApoE, el análisis proteómico reveló un aumento de un patrón diferente de glicosilación de la ApoE en las mujeres con PE en comparación con un gru-

po control (40,41).

Evidentemente faltan estudios que permitan determinar si estas proteínas pueden ser utilizadas como marcadores diagnósticos y en el tratamiento de la PE. Sin embargo, la proteómica se acerca cada vez más a la detección temprana de la enfermedad y por consiguiente a un manejo médico oportuno y una disminución en la morbimortalidad materno-fetal.

## ENFOQUE GENÓMICO

La genómica es el conjunto de ciencias y técnicas dedicadas al estudio integral del funcionamiento, el contenido, la evolución y el origen de los genomas. Estudios han demostrado la predisposición familiar para sufrir preeclampsia con un incremento del riesgo de 2 a 5 veces en mujeres en primer grado de consanguinidad. Algunos análisis de segregación han permitido establecer modelos de herencia mendeliana incluyendo madres con genotipo autosómico recesivo o dominante y penetrancia incompleta (42).

La constitución materna y los factores de riesgo ambientales para preeclampsia pueden estar implicados con la programación epigenética de los gametos, placenta y feto. Los reordenamientos en el genoma del tejido placentario, resultan de una alteración de la expresión genética paterna versus materna que pueden contribuir con la preeclampsia (43). Por ejemplo, el gen COMT (catechol-O-methyltransferase) está localizado en el cromosoma 22q11.2, codifica una enzima clave en la degradación de catecolaminas involucrada en la homeostasis metabólica y vascular, incluyendo dopamina, epinefrina, norepinefrina y estrógenos; consiste en dos promotores y seis exones. Un polimorfismo genético funcional causado por el cambio de G por A; resulta en la sustitución del aminoácido valina por metionina en el codón 158, lo que disminuye la actividad del COMT y está directamente relacionado con preeclampsia (37,38,44). Las variaciones en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) están asociadas a la elevación de la homocisteína, lo que se convierte en un factor de riesgo para la disfunción endotelial, enfermedad vascular y preeclampsia; estudios recientes mostraron que la relación entre el COMT y preeclampsia está influenciada por el MTHFR (44).

El gen CYP17A1 está localizado en el cromosoma 10q24.3, está constituido por ocho exones y cuando ocurre un cambio en una base (-34T/C) genera un incremento en la transcripción del gen (38). El alelo A2 del CYP17A1 puede dar como resultado el incremento de niveles de andrógenos en la preeclampsia y puede contribuir indirectamente a un desbalance en los niveles de hormonas esteroideas, que lo convierte en un posible biomarcador para identificar genéticamente la susceptibilidad

para preeclampsia (38).

La enzima convertidora de angiotensina (ECA), se ha asociado a la homeostasis del balance del flujo y la presión sanguínea debido a la acción indirecta sobre la secreción de aldosterona por la corteza adrenal y directamente sobre la vasoconstricción. Debido a lo anterior, se han estudiado inserciones y deleciones en el gen que codifica esta enzima. Se trata de la presencia o ausencia de 287 pb en el intrón 16 del gen localizado en el cromosoma 17q23. La deleción se ha relacionado con el aumento de la actividad de la ECA, al igual que la incidencia de enfermedades cardiovasculares y la resistencia al tratamiento con inhibidores de la ECA (IECAS), sin aumentar la síntesis de angiotensina II. En un estudio de 700 embarazadas en Italia se demostró que de 204 que sufrieron preeclampsia, la deleción del gen de la ECA era significativamente elevado (45).

Otros estudios han generado hipótesis alternativas acerca de la posible asociación de alelos o la interacción de genes fetales y maternos que puedan influir en el aumento de la presión en la madre. Se ha encontrado que a través de una cascada angiotensinógena (AGT) materno, se da la activación de la angiotensina II por medio del sistema renina angiotensina (SRA). Se ha demostrado que el AGT materno interacciona con la renina fetal. Vefring y cols (46), encontraron una asociación significativa entre madres que portaban haplotipos AGT homocigotos TCG (Timina, Citosina, Guanina) y CCG (Citosina, Citosina, Guanina), con un alto riesgo de desarrollar preeclampsia, sin embargo, no se encontró evidencia alguna de la influencia de los haplotipos de la renina fetal con el aumento de la presión en la madre (46).

Adicionalmente, varios polimorfismos en genes que codifican componentes del SRA se han involucrado en la patogénesis de la preeclampsia. El primer polimorfismo es el A/G (AF295536) localizado en el intrón 8 del gen de la renina, el cual se ha asociado al incremento del nivel de la renina plasmática, lo que genera el aumento de la presión. Dos polimorfismos importantes del gen que codifica la angiotensina, asociados al desarrollo de preeclampsia es Met235Thr y Thr174Met, ambos localizados en el exón 2 del cromosoma 1; el alelo Thr235 a su vez está asociado a la remodelación anormal de las arterias en espiral del útero.

El segundo polimorfismo es la deleción/inserción (I/D), localizado en el intrón 16 del gen que codifica la ECA en el cromosoma 17. También se encontró un dimorfismo en el gen de la ECA localizado en el exón 17 (A2350G), el cual tiene un efecto significativo en el aumento de la concentración plasmática de la ECA, lo que genera el aumento de la actividad de esta enzima y por ende aumenta el riesgo de hipertensión y enfermedad cardiovascular.

Con respecto a los genes que codifican los re-

ceptores de la angiotensina II (Tipo 1 y Tipo 2), se han encontrado polimorfismo que los afectan y aumenta el riesgo de preeclampsia. Este es el caso de la transición A-C en el extremo 3' del nucleótido 1166, del gen del receptor tipo 1 ubicado en el cromosoma 3, y la transición 3123, intrón 17 del gen que codifica el receptor tipo 2 (47).

Una de las enzimas que se han considerado protectoras dentro de la patogénesis de la preeclampsia es la enzima epóxido hidrolasa (EPHX), ya que actúa sobre partículas oxidativas desde unidades como microsomas, retículo endoplasmático y membrana plasmática del pulmón, hígado, riñón, gónadas y epitelio (48). El gen de la EPHX está localizado en el cromosoma 1q (1q42.1), en el cual se han detectado dos polimorfismos. En el exón 3, hay una transición de C a T resultando en Tyr113His, llevando a la disminución del 40 al 50% de su actividad *in vitro* (49). La segunda variante es caracterizada por la sustitución de C por A en el exón 4 causando His139Arg, relacionado con el incremento del 25% de la actividad de la enzima. Por lo anterior se puede clasificar la actividad de esta enzima en baja, intermedia y alta, dependiendo de la presencia o ausencia del polimorfismo, asociándose a la patogénesis de la preeclampsia (50).

## CONCLUSIONES

A nivel mundial la PE sigue siendo la principal causa de mortalidad materna y perinatal. Es una enfermedad multisistémica que si no es intervenida oportunamente deriva en múltiples complicaciones que ponen en riesgo la vida materno-fetal. Las pruebas clínicas y de laboratorio son de gran utilidad para definir y determinar la severidad de la PE, la proteómica y la genómica han venido estudiando múltiples cambios proteicos y biomoleculares durante el embarazo que proporcionan una mejor comprensión de la fisiopatología, factores de riesgo y nuevos avances en biomarcadores diagnósticos que permitan una detección temprana de la enfermedad y por lo tanto un manejo médico oportuno, disminuyendo así, los índices de morbimortalidad materna y perinatal.

## REFERENCIAS

- Londoño Cardona JG. Síndrome de preeclampsia-eclampsia. En: Botero UJ, Henao G, Londoño JG. *Obstetricia y Ginecología*. 8a ed. Bogotá: Tinta Fresca; 2008;224-31.
- Coolman M, de Groot CJ, Jaddoe VW, Hofman A, Raat H, Steegers EA. Medical record validation of maternally reported history of preeclampsia. *J Clin Epidemiol* 2010;63:932-7.
- Chaudhary J, Compton T, Parrot J. Bioactive lipids in reproductive diseases. In: Harrigan GG, Goodacre R (eds). *Metabolic profiling: its role in biomarker discovery and gene function analysis*. Norwell: Kluwer; 2003; 217-38.
- Raynolds C, William CM, Baha MS. Estados hipertensivos del embarazo. En: Alan HD, Lauren N. *Diagnóstico y tratamiento ginecobstétricos*. 8a. ed. México DF: Manual Moderno;2003:375-85.
- Petit P, Top M, Chantraine F, Brichant JF, Dewandre PY, Foidart JM. Treatment of severe preeclampsia: until when and for what risks/benefits? *Rev Med Liege* 2009;64:620-5.
- Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37:239-53.
- Hawfield A, Freedman BI. Pre-eclampsia: the pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3:65-73.
- Côté AM, Brown MA, Lam E, vonDadelszen P, Firoz T, Liston RM, *et al*. Diagnostic accuracy of urinary spot protein: creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 2008;336:1003-6.
- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1200-4.
- Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ*1998;316:1343-7.
- Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2009;24:147-58.
- Gruslin A, Lemyre B. Pre-eclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:491-507.
- Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:467-74.
- Chappell S, Morgan L. Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:443-58.
- Ministerio de Salud y Protección Social (Colombia). *Guía de atención de las complicaciones hipertensivas asociadas con el embarazo*. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2007.
- Myatt L, Miodovnik M. Prediction of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23:45-57.
- Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:391-403.
- Acho S, Diaz JA, Navarro R. Preeclampsia risk in 24 to 26 weeks gestation nulliparous pregnant women with early diastolic notch or resistance index >0,58 in uterine arteries. *Rev Per Ginecol Obstet* 2009;55:260-5.
- 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(2 Pt 1):642-8.
20. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int* 2005;67:2101-13.
  21. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
  22. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:S1-S22.
  23. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.
  24. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130-7.
  25. Knight M; UKOSS. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG* 2007;114:1072-8.
  26. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105:402-10.
  27. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005;366:1797-803.
  28. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001;323:1213-7.
  29. Ferreira I, Peeters LL, Stehouwer CD. Preeclampsia and increased blood pressure in the offspring: meta-analysis and critical review of the evidence. *J Hypertens* 2009;27:1955-9.
  30. Wu CS, Sun Y, Vestergaard M, Christensen J, Ness RB, Haggerty CL, *et al*. Preeclampsia and risk for epilepsy in offspring. *Pediatrics* 2008;122:1072-8.
  31. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordeiro L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal pre-eclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy* 2011;2011:214365.
  32. Aguirre A, Gallo D, Cifuentes R. What advances have been made in the areas of genomics and proteomics in screening and/or predicting preeclampsia? *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2011;62:64-70.
  33. Sun LZ, Yang NN, De W, Xiao YS. Proteomic analysis of proteins differentially expressed in preeclamptic trophoblasts. *Gynecol Obstet Invest* 2007;64:17-23.
  34. Buhimschi IA, Buhimschi CS. Proteomics of the amniotic fluid in assessment of the placenta. Relevance for preterm birth. *Placenta* 2008;29 Suppl A:S95-101.
  35. Carty DM, Siwy J, Brennand JE, Zúrbig P, Mullen W, Franke J, *et al*. Urinary proteomics for prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2011;57:561-9.
  36. Ghaheri-Fard B, Zolghadri J, Kamali-Sarvestani E. Proteomic differences of placenta between pre-eclampsia and normal pregnancy. *Placenta* 2010;31:121-5.
  37. Lim JH, Kim SY, Kim do J, Park SY, Han HW, Han JY, *et al*. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase and cytochrome P450c17 $\alpha$  in preeclampsia. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:605-10.
  38. Roten LT, Fenstad MH, Forsmo S, Johnson MP, Moses EK, Austgulen R, *et al*. A low COMT activity haplotype is associated with recurrent preeclampsia in a Norwegian population cohort (HUNT2). *Mol Hum Reprod* 2011;17:439-46.
  39. Travis J, Shieh BH, Potempa J. The functional role of acute phase plasma proteinase inhibitors. *Tokai J Exp Clin Med* 1988;13:313-20.
  40. Atkinson KR, Blumenstein M, Black MA, Wu SH, Kasabov N, Taylor RS, *et al*. An altered pattern of circulating apolipoprotein E3 isoforms is implicated in preeclampsia. *J Lipid Res* 2009;50:71-80.
  41. Chalas J, Audibert F, Francoual J, Le Bihan B, Frydman R, Lindenbaum A. Concentrations of apolipoproteins E, C2, and C3 and lipid profile in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2002;21:199-204.
  42. Arngrimsson R, Björnsson S, Geirsson RT, Björnsson H, Walker JJ, Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:762-9.
  43. Steegers E, von Dadelszen P, Duvekot J, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.
  44. Hill LD, York TP, Kusanovic JP, Gomez R, Eaves LJ, Romero R, *et al*. Epistasis between COMT and MTHFR in maternal-fetal dyads increases risk for pre-eclampsia. *PLoS One* 2011; 6:e16681.
  45. Gard PR. Implications of the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in health and disease: a snapshot review. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2010;1:145-57.
  46. Vefring HK, Wee L, Jugessur A, Gjessing HK, Nilsen ST, Lie RT. Maternal angiotensinogen (AGT) haplotypes, fetal renin (REN) haplotypes and risk of preeclampsia; estimation of gene-gene interaction from family-triad data. *BMC Med Genet* 2010;11:90.
  47. Rocopciuc LM, Caracostea G, Zaharie G, Puscas M, Iordache G, Popa M, *et al*. Maternal/newborn genotype contribution of the renin-angiotensin system (Met235Thr, Thr174Met, I/D-ACE, A2350G-ACE, A1166C-AT2R1, C3123A- AT2R2, 83A/G-REN) to the risk of pre-eclampsia: a Romanian study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011;12:539-48.
  48. Gresner P, Gromadzinska J, Wasowicz W. Polymorphism of selected enzymes involved in detoxification and biotransformation in relation to lung cancer. *Lung Cancer* 2007;57:1-25.
  49. Pinarbasi E, Percin FE, Yilmaz M, Akgun E, Cetin M, Cetin A. Association of microsomal epoxide hydrolase gene polymorphism and pre-eclampsia in Turkish women. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:32-7.
  50. Kamal MA, Elsaadany ZA, Fouad NB, Elaial AA, Makhlof MM, Shabaan MM, *et al*. Genetic polymorphism of microsomal epoxide hydrolase enzyme gene in preeclamptic females. *Am J Med Sci* 2012;343:291-4.
-