



Artículo de revisión

Diferencias y similitudes de la preeclampsia y la hipertensión gestacional

Juan Manuel Medina Lomelí,* Néstor Medina Castro**

RESUMEN

Hoy en día, la hipertensión inducida por el embarazo se clasifica en una variante pura (hipertensión gestacional) y en otra que cursa con albuminuria (preeclampsia-eclampsia), con la pretensión de que se trata de dos enfermedades distintas. Sin embargo, los estudios de los últimos años informan que entre 15 y 46% de los casos de hipertensión gestacional evolucionan a preeclampsia. Este hecho plantea la posibilidad de que ambas afecciones representen estadios evolutivos distintos del mismo proceso mórbido. La albuminuria puede no estar presente, aun en casos graves de la enfermedad, como el síndrome HELLP y la eclampsia. Cabe entonces la siguiente reflexión: si la albuminuria no es condición indispensable para formular el diagnóstico de formas graves de la enfermedad, ¿por qué la hipertensión pura, es decir, sin albuminuria, ha de llevar a pensar en un diagnóstico distinto (hipertensión gestacional)? En este artículo se realiza una revisión de la bibliografía médica de las diferencias y similitudes entre ambas enfermedades a fin de reflexionar si se justifica sostener el concepto, aún vigente, que clasifica a la hipertensión inducida por el embarazo en dos padecimientos diferentes.

Palabras clave: preeclampsia, hipertensión, gestacional.

ABSTRACT

Current criteria regarding hypertension in pregnancy consider two distinct types: gestational hypertension (pure type) and preeclampsia-eclampsia syndrome, the latter with albuminuria as a mandatory clinical fact. However, reports of last years show that a 15 to 46% of cases classified as pure type gestational hypertension evolve to a preeclamptic state, underlying the possibility that both clinical conditions represent different stages of the same disease. On the other hand, albuminuria may not be present in severe cases of pregnancy-related hypertensive disorders such as HELLP syndrome or eclampsia. It follows that if albuminuria is not necessary to establish the most severe forms of the disease, must the non-albuminuric hypertensive-type still be considered as a different diagnosis? This report reviews the medical literature on the subject, stressing similarities and differences of both conditions in order to reflect about the need to change the classification concepts pregnancy-related hypertensive entities.

Key words: preeclampsia, hypertension, gestational.

RÉSUMÉ

De nos jours, l'hypertension induite par la grossesse se classe dans une variante pure (hypertension gestationnelle) et dans une autre qui course avec albuminurie (prééclampsie-éclampsie), avec la prétention qu'il s'agit de deux maladies différentes. Toutefois, les études des dernières années informent qu'entre 15 et 46% des cas d'hypertension gestationnelle évoluent à prééclampsie. Ce fait pose la possibilité que les deux affections représentent de différents stades évolutifs du même procès morbide. L'albuminurie peut ne pas être présente, même dans les cas graves de la maladie, comme le syndrome HELLP et l'éclampsie. Il y a donc lieu pour la réflexion suivante : si l'albuminurie n'est pas condition indispensable pour formuler le diagnostic de formes graves de la maladie, ¿pour quoi l'hypertension pure, c'est-à-dire, sans l'albuminurie, doit-elle faire penser à un diagnostic différent (hypertension gestationnelle) ? Dans cet article s'établit une révision de la bibliographie médicale des différences et similitudes entre les deux maladies afin de réfléchir s'il est justifiable de soutenir le concept, encore en vigueur, qui classe l'hypertension induite par la grossesse en deux souffrances différentes.

Mots-clé : prééclampsie, hypertension, gestationnelle.

RESUMO

Atualmente, a hipertensão induzida pela gravidez classifica-se numa variante pura (hipertensão gestacional) e em outra que cursa com albuminúria (pré-eclâmpsia-eclâmpsia), com a pretensão de que trata-se de duas doenças diferentes. Porém, os estudos dos últimos anos informam que entre 15 e 46% dos casos de hipertensão gestacional evoluíram à pré-eclâmpsia. Este fato deixa a possibilidade de que as duas afeções representem estágios evolutivos distintos do mesmo processo mórbido. A albuminúria pode não estar presente, ainda que em casos graves da doença, como o síndrome HELLP e a eclâmpsia. Cabe então a seguinte reflexão: se a albuminúria não é condição indispensável para formular o diagnóstico de formas graves da doença, por que é que a hipertensão pura, ou seja, sem

albuminúria, faz com que pensemos num diagnóstico distinto (hipertensão gestacional)? Neste artigo realiza-se uma revisão da bibliografia médica das diferenças e semelhanças entre as duas doenças com a finalidade de refletir se é justificável sustentar o conceito, ainda vigente, que classifica à hipertensão induzida pela gravidez em duas doenças diferentes.

Palavras chave: pré-eclâmpsia, hipertensão, gestacional.

Según los criterios publicados por el *National High Pressure Education Program Working Group* en el año 2000,¹ el diagnóstico de hipertensión arterial se establece, tanto durante como fuera del embarazo, cuando la tensión arterial sistólica es igual o mayor a 140 mmHg o la diastólica es igual o mayor a 90 mmHg, y siempre y cuando este hecho se confirme seis o más horas después. De acuerdo con la misma fuente, la hipertensión arterial concomitante con el embarazo puede clasificarse como crónica (cuando precede al embarazo, cuando se diagnostica antes de las veinte semanas del mismo o si persiste después de 12 semanas de resuelto éste) o como hipertensión aguda inducida por el embarazo (cuando ocurre después de las veinte semanas de gestación y se resuelve después del nacimiento). De esta última se aceptan dos variantes distintas e independientes. A la primera se le conoce como preeclampsia-eclampsia, cursa con albuminuria y es potencialmente maligna, ya que puede acompañarse de alteraciones multisistémicas que arrojan elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, materna y perinatal. La segunda variante, cuya evolución es más benigna, se manifiesta sólo por hipertensión, no ocasiona daño renal ni manifestaciones sistémicas y se le conoce como hipertensión gestacional.

Agrupaciones médicas de otras partes del mundo emplean clasificaciones distintas,² pero el consenso mundial actual reconoce la existencia de una variante no proteínica de hipertensión durante el embarazo (hipertensión gestacional), que tiene identidad propia, pues sus características hemodinámicas, de

comportamiento clínico y de pronóstico, son diferentes a las de la preeclampsia. No obstante, en los últimos años se han acumulado datos que pueden poner en duda dicho concepto.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la bibliografía que ayude a aclarar el estado actual de los conocimientos acerca de ese punto: ¿son la preeclampsia y la hipertensión gestacional una misma enfermedad?

FISIOPATOLOGÍA

Se desconoce el agente causal de la preeclampsia-eclampsia. A lo largo del tiempo se han propuesto diversas hipótesis, como la de la existencia de una endotoxina con poder vasopresor, hecho que dio lugar al nombre con el que se le conoció por mucho tiempo (toxemia). Más tarde se propusieron como agentes causales los factores genéticos, la resistencia a la insulina, la deficiencia de calcio, el desequilibrio en la producción de prostaglandinas, las alteraciones de la coagulación, etc.³ Algunas observaciones epidemiológicas e histopatológicas de los últimos años han hecho suponer un trastorno inmunológico que provoca mala respuesta inmunitaria materna al embarazo, lo que lleva a la invasión trofoblástica deficiente de las arterias espirales del útero (sólo 30 al 50% del extremo proximal a la decidua). Lo anterior provoca isquemia placentaria^{4,5} y se ha propuesto que ello, a su vez, desencadena la liberación de sustancias inflamatorias que producen lesión endotelial sistémica.⁶⁻⁸ El endotelio vascular tiene importantes funciones que incluyen: liberación de sustancias vasoactivas que regulan el tono vascular y sustancias que modulan la adhesividad plaquetaria, la fibrinólisis y la coagulación. Se ha detectado un número creciente de marcadores de lesión y disfunción endotelial en las mujeres preeclámpicas (homocisteína, fibronectina, molécula de adhesión intercelular, selectina E, etc.),⁹⁻¹¹ así como de alteraciones de sustancias vasoactivas y de reguladores de la coagulación.¹¹ El desencadenamiento de la cascada fisiopatológica puede provocar

* Adscrito del servicio de ginecología y obstetricia del Hospital Español de México.

** Estudiante de Maestría en Ciencias Médicas en el Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia: Dr. Juan Manuel Medina Lomelí. Juan Escutia núm. 51-602, colonia Condesa, CP 06140, México, DF. Tel.: 5553-5358, 5255-2700 y 5255-2890. Celular 04455-1291-6992. Fax: 5255-3034. E-mail: juaney@prodigy.net.mx
Recibido: octubre, 2004. Aceptado: diciembre, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

trastornos en distintos órganos, aparatos y sistemas de la mujer embarazada. El desequilibrio en la producción de las sustancias vasoactivas lleva al vasoespasmo y, consecuentemente, a la hipertensión arterial sistémica que, a su vez, ocasiona un impacto adicional en el organismo de la mujer y en su embarazo.

La preeclampsia es muy grave y mortal para la madre y su hijo. Puede producir manifestaciones en distintas áreas del organismo de la mujer (encefalopatía, hipovolemia, alteraciones hematológicas, hepáticas, cardiopulmonares, etc.) e, incluso, puede cursar con cuadros fulminantes y multisistémicos que evolucionan de manera rápida y con manifestaciones de daño a diversos aparatos y sistemas. Sin embargo, por razones aún no esclarecidas, su grado de progresión es variable y, por fortuna, la mayor parte de las veces el trastorno es leve y sólo incluye hipertensión arterial y lesión glomerular con albuminuria moderada.

La hipertensión gestacional es un trastorno que suele observarse en una etapa más avanzada del embarazo, a diferencia de la preeclampsia. Se manifiesta sólo por hipertensión arterial y aunque algunas veces esta última puede comportarse en forma grave y arrojar elevadas tasas de resultados perinatales adversos y superiores a los que produce la preeclampsia leve,¹² lo usual es que la evolución sea benigna y que el resultado perinatal no se vea afectado comparado con controles sin hipertensión.¹³ Su expresión clínica se limita a la gravedad de la hipertensión y no tiene repercusiones de otra naturaleza, incluso la volemia no se encuentra disminuida.¹⁴

Hasta este punto podría considerarse que dado el pronóstico potencialmente grave de la preeclampsia y virtualmente benigno de la hipertensión gestacional, así como por algunos hechos fisiopatológicos durante la primera y ausentes en la segunda se trate de dos enfermedades distintas. Sin embargo, también puede plantearse la posibilidad de que ambos padecimientos representan estadios evolutivos distintos de la misma enfermedad.

El estudio de las mujeres con hipertensión gestacional ha sido menos intensivo. No obstante, en los últimos años se han publicado diversos ensayos

en ese grupo de pacientes para contrastar similitudes y diferencias, hasta donde sea posible, entre las hipertensas y las preeclámpticas. A continuación se citan los diferentes estudios.

ESTUDIOS HEMODINÁMICOS

Los estudios hemodinámicos realizados a mujeres con preeclampsia severa han demostrado que esas pacientes pueden tener diversas alteraciones y cursar con resistencias vasculares sistémicas bajas, normales o con vasoespasmo regional uteroplacentario, renal o sistémico, y manifestar hipovolemia o normovolemia, así como diversas afectaciones del gasto cardiaco (alto, bajo o normal).^{15,16} Estas diferencias han creado confusión acerca del comportamiento clínico y fisiopatológico de la enfermedad, pero quizá representen grados de afectación diversos y estadios evolutivos distintos. Además, la hipertensión gestacional tiene un perfil hemodinámico más estable y predecible. Sin embargo, desde 1998 Boslo y colaboradores¹⁷ realizaron un estudio longitudinal en el que demostraron que las pacientes con preeclampsia pasan primero por un estado hiperdinámico con alto gasto cardiaco y resistencias vasculares sistémicas normales y posteriormente tienen, la mayoría, marcada reducción del gasto cardiaco y aumento de las resistencias vasculares sistémicas. En ese mismo estudio, las pacientes diagnosticadas con hipertensión gestacional, tanto en la fase clínica como en la preclínica, cursaron con gasto cardiaco alto y resistencias vasculares sistémicas bajas. En 1998, Saudan¹⁸ informó que 15 a 20% de las mujeres con diagnóstico inicial de hipertensión gestacional después manifestaron preeclampsia y que ese hecho es más probable si la hipertensión se inicia de manera temprana. En el 2001, Barton demostró, en un estudio longitudinal, que 46% de las mujeres catalogadas en algún momento como hipertensas gestacionales, con el paso del tiempo tuvieron criterios diagnósticos de preeclampsia.¹⁹ Con todo lo anterior puede plantearse, aunque sea a manera de hipótesis, que la hipertensión gestacional, más que tratarse de una enfermedad independiente, representa sólo un estadio inicial de la misma afección que puede o no evolucionar a etapas de mayor progresión y gravedad. En este mismo

sentido abogan otras observaciones que se señalan a continuación.

OBSERVACIONES DIVERSAS A FAVOR

Se sabe que ambos problemas se manifiestan durante la segunda mitad del embarazo (más tarde de la hipertensión gestacional) y se resuelven al concluir éste. En 1996, Klockenbush²⁰ informó que la afinidad de los receptores plaquetarios para la prostaciclina se encuentra disminuida en las mujeres con preeclampsia e hipertensión gestacional, aunque en las primeras el hecho es más ostensible. Ros y colaboradores²¹ comunicaron los resultados de un estudio epidemiológico realizado en 1998 en el que concluyen que los factores de riesgo estudiados por ellos afectan de igual forma en la preeclampsia y en la hipertensión gestacional. Concluyen que sus observaciones pueden indicar que existen mecanismos biológicos subyacentes similares en ambas enfermedades. En ese mismo año, Boff²² comunicó que la trombomodulina se incrementa y tiene valor de predicción en ambas afecciones hipertensivas. Los estudios de Grandone²³ indican que los factores genéticos protrombóticos predisponen a la manifestación de los dos padecimientos. En el 2000, Salonen²⁴ realizó un estudio en gemelos homocigotos y heterocigotos y concluyó que existe predisposición genética para cursar con preeclampsia e hipertensión gestacional. En ese mismo año, Gratacos²⁵ encontró que la inhibina A se encuentra aumentada en las dos afecciones, lo cual sugiere la participación placentaria en ambas. En el 2002, Nemeth²⁶ propuso, como resultado de sus estudios acerca de la activación de la enzima xantina oxidasa, que en la hipertensión gestacional existe disfunción endotelial. Por último, en el 2003, Frusca²⁷ realizó estudios de flujometría Doppler de las arterias uterinas en las pacientes con los problemas hipertensivos en cuestión y encontró que existen alteraciones de flujo en ambos grupos de mujeres; el porcentaje de dicho trastorno fue mayor en las preeclámpticas. También llama la atención que el ácido úrico estuvo más elevado en este último grupo (promedio de 6.0 vs 4.9). De nuevo, puede decirse que las observaciones antes citadas sugieren un proceso mórbido común, con manifestaciones que traducen un avance evolutivo que

va de una enfermedad menos grave (hipertensión gestacional) a una de mayor complicación (preeclampsia). Sin embargo, también se han publicado algunos estudios que aportan observaciones en sentido contrario y se citan a continuación.

OBSERVACIONES DIVERSAS EN CONTRA

Contrario al trabajo de Boff,²² Hsu²⁸ publicó en 1995 que según los estudios realizados por él, la trombomodulina plasmática se encuentra elevada en las mujeres preeclámpticas, pero no así en las hipertensas gestacionales. Los estudios publicados en 1996 por Torres²⁹ indican que la agregación plaquetaria se encuentra aumentada en la preeclampsia y no en la hipertensión gestacional. En 1998, Higgins³⁰ informó que la molécula-1 de adhesión celular vascular, como marcador de disfunción endotelial, se encuentra aumentada en la primera, pero no en la segunda, si bien en la preeclampsia el incremento ocurre sólo cuando la enfermedad se encuentra bien establecida y no en las fases iniciales. A su vez, Caruso³¹ en 1999 publicó resultados que sustentan que la hipertensión gestacional, pero no la preeclampsia, está asociada con un perfil metabólico de resistencia a la insulina, mientras Romero, no confirmó esa diferencia.³²

ANÁLISIS

En las ciencias de probabilidad siempre se encontrarán investigaciones con resultados contradictorios, y la medicina no es la excepción, sino por el contrario un notable paradigma. El tema analizado resulta un buen ejemplo de las frecuentes ambigüedades en los resultados de las diversas publicaciones. Ante dichas discrepancias deben buscarse los conceptos de mayor coherencia para formular las hipótesis más plausibles y con el mejor sentido práctico. Desde esta perspectiva, los conocimientos disponibles indican que existen los siguientes elementos comunes para ambas enfermedades hipertensivas:

1. Los estudios de flujometría Doppler señalan la existencia de isquemia uterina y, por consiguiente, placentaria. Este hecho es más marcado en la preeclampsia que en la hipertensión gestacional y hace suponer que la invasión trofoblástica deficiente en las

arterias espirales, demostrada en la preeclampsia, pudiera existir también en la hipertensión gestacional, aunque quizás en una medida menos grave. Sin embargo, esta observación puede también explicarse como consecuencia de un vasoespasmo regional, que afecta al útero en las dos afecciones.

2. En la preeclampsia está bien documentada la existencia de la lesión endotelial, en tanto que en la hipertensión gestacional las pruebas son contradictorias, como lo señalan los estudios antes citados acerca de la evaluación de la activación de la xantina oxidasa, que apoyan su existencia, y las concentraciones de la molécula-1 de adhesión celular vascular, que la niegan. A este respecto puede concluirse que la lesión endotelial, si es que existe en la hipertensión gestacional, es en grado menor al existente en la preeclampsia.

3. La preeclampsia pasa por una etapa en la que cursa con normovolemia, alto gasto cardíaco y resistencias vasculares sistémicas normales, perfil hemodinámico muy similar al de la hipertensión gestacional.

4. Algunas de las pacientes catalogadas en un inicio como hipertensas gestacionales después manifiestan preeclampsia; ambas recuperan la normalidad una vez resuelto el embarazo.

Lo anterior hace pensar en la posibilidad de que exista un mecanismo fisiopatológico común, que subyazca en ambos padecimientos y cuyo espectro de expresión vaya desde un trastorno limitado a la hipertensión (en que la gravedad también tenga grados de expresión de leve a severos) hasta la afectación de diversos órganos, aparatos y sistemas.

También destaca el hecho de que la glomerulopatía de la preeclampsia, responsable de la albuminuria, no es un episodio constante en las formas severas de la enfermedad, ya que en 12 a 18% de los casos con síndrome HELLP, y hasta en 46% de las eclámpticas,³³ la albuminuria está ausente, lo cual vuelve a hacer evidente un amplio espectro de expresión de la enfermedad. En este punto del análisis nace la siguiente reflexión: si como se ha visto, la albuminuria no es un aspecto *sine qua non* en las formas severas de la enfermedad, como lo son el síndrome HELLP y la eclampsia, ¿por qué su ausencia en la forma hipertensiva pura lleva a pensar en una enfermedad

clasificada como un padecimiento aparte (hipertensión gestacional) y no en una variante del mismo mal?

La hipertensión puede no ser el hecho más notable en las formas severas de la preeclampsia-eclampsia, pues está bien documentada la observación de que la eclampsia y el síndrome HELLP pueden ocurrir en pacientes hipertensas.³⁴ Esta observación sugiere de nuevo que la enfermedad hipertensiva del embarazo tiene una gama de expresión muy diversa.

Por otra parte, tampoco existen razones de tipo práctico que otorguen alguna ventaja de mantener catalogados a ambos problemas hipertensivos como enfermedades distintas. Aun los estudiosos, expertos en el tema, como Sibai,³⁵ establecen criterios de manejo terapéutico comunes en ambas afecciones. Así, por ejemplo, a una mujer con crisis hipertensiva sin albuminuria ni otras manifestaciones de preeclampsia se le debe manejar con antihipertensivos y con la aplicación profiláctica de anticonvulsivantes, del mismo modo que se hace con la preeclámptica.

Para despejar dudas y lograr mayor consenso, sería de utilidad realizar estudios en mujeres con hipertensión gestacional que permitan aclarar si esas pacientes cursan también con invasión trofoblástica deficiente de las arterias espirales y si hay, y en qué grado, manifestaciones de disfunción endotelial.

REFERENCIAS

1. 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.
2. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brian P, Rabkin SW. Report of the Canadian hypertension society consensus conference 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1977;157:715-25.
3. Salomon CG, Seely EW. Preeclampsia-searching for the cause. *N Engl J Med* 2004;350(7):641-2.
4. Brosen IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972;1:177-91.
5. Fisher SJ, Roberts JM. Defects in placentation and placental perfusion. In: Linheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. 2nd ed. Stanford: Appleton & Lange, 1999;pp:377-94.
6. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens* 1991;4:700-8.
7. Taylor RN, Roberts JM. Endothelial cell dysfunction. In: Linheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors.

- Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. 2nd ed. Stanford: Appleton & Lange, 1999;pp:395-429.
8. Carbillon L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55(9):574-81.
 9. Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:781-5.
 10. Madazli R, Budak E, Calay Z, Akzu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:514-8.
 11. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Benett WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001;38(3):718-22.
 12. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:66-71.
 13. Goffon EN, Capewell V, Natale R, Gratton RJ. Obstetrical intervention rates and maternal and neonatal outcomes of women with gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:798-803.
 14. Silver HM, Seebeck MA, Carlson R. Comparison of total volume in normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volume. *Am J Obstet Gynecol* 1998;197(1):87-93.
 15. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancy: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1990;76:1061-9.
 16. Yang JM, Yang Y Ch, Wang KG. Central and peripheral hemodynamics in severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75(2):120-6.
 17. Boslo P, O'Herlihy C, Conroy R, McKenna P. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(1S):6S.
 18. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become preeclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(11):1177-84.
 19. Barton J, O'Brien J, Bergauer N, et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:97-83.
 20. Klockenbush W, Hohlfeld T, Hafner D, Wilhelm M, Somville T, Schror K. Thrombocyte prostacyclin receptors in gestational hypertension and preeclampsia. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1996;200(3):96-99.
 21. Ros HS, Cnattingius S, Lipworth L. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1998;147(11):1062-70.
 22. Boff MC, Valsecchi L, Fausto A, et al. Predictive value of plasma thrombomodulin in preeclampsia and gestational hypertension. *Thromb Haemost* 1998;79(6):1092-5.
 23. Grandone E, Margoglionone M, Colaizzo O, et al. Prothrombotic genetic risk factors and the occurrence of gestational hypertension with or without proteinuria. *Thromb Haemost* 1999;81(3):349-52.
 24. Salonen RH, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet* 2000;91(4):256-60.
 25. Gratacos E, Casals E, Gómez O, et al. Inhibin A serum levels in proteinuric and non proteinuric pregnancy induced hypertension: evidence for placental involvement? *Hypertens Pregnancy* 2000;19(3):315-21.
 26. Nemeth I, Talosi G, Papp A, Boda D. Xantine oxidase activation in mild gestational hypertension in pregnancy hypertension. *Hypertens Pregnancy* 2002;21(1):1-11.
 27. Frusca T, Saregaroli M, Platto C, Enterrri L, Lojacocono A, Valcamonico A. Uterine artery velocimetry in patients with gestational hypertension. *Obstet Gynecol* 2003;102(1):136-40.
 28. Hsu CP, Copel JA, Hong SF, Chan DW. Thrombomodulin levels in preeclampsia, gestational hypertension, and chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1995;86(6):897-9.
 29. Torres PJ, Escolar G, Palacio M, Gratacos E, Alonso PL, Ordinas A. Platelet sensitivity to prostaglandin E1 inhibition is reduced in preeclampsia but not in nonproteinuric gestational hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(1):19-24.
 30. Higgins JJ, Papayianni A, Brady HR, Darling MR, Walshe JJ. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 in preeclampsia, gestational hypertension and normal pregnancy: evidence of selective dysregulation of vascular cell adhesion molecule-1 homeostasis in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(2):464-9.
 31. Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S, Luchese A, Lanzone A, De Santis L. Gestational hypertension but not preeclampsia is associated with insulin resistance syndrome characteristics. *Hum Reprod* 1999;14(1):219-23.
 32. Romero GG, Alvarez CJ, Ponce PA. Asociación entre resistencia a la insulina y la hipertensión inducida por el embarazo. Estudio de casos y controles. *Ginecol Obstet Mex* 2003;71:244-52.
 33. Roberts JM. Pregnancy related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Fetal maternal medicine principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004;pp:859-99.
 34. Sibai BM. Diagnosis, controversies and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103(5):981-91.
 35. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92.