



Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en gestantes con estados hipertensivos. Experiencia de 10 años

Pérez-Adan M,¹ Vázquez-Rodríguez M,¹ Álvarez-Silvares E,² Alvez-Pérez MT,³ Domínguez-Vigo P¹

Resumen

ANTECEDENTES: los estados hipertensivos del embarazo afectan a 8-10% de las gestantes. Son la complicación obstétrica más frecuente, con elevadas morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Estas afecciones trascienden más allá del embarazo porque en un grupo de mujeres incrementan el riesgo cardiovascular en la vida futura.

OBJETIVO: valorar si las mujeres con estados hipertensivos del embarazo tienen mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, hipertensión arterial, dislipemia y, consecuentemente, enfermedad cardiovascular años después de la finalización del embarazo.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio de casos y controles efectuado con base en la información de mujeres embarazadas y que parieron entre los años 2000 y 2010. Casos: pacientes con diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo. Controles: muestra aleatoria de embarazadas normotensas durante la gestación (año 2000). Se aplicaron pruebas paramétricas (T-Student para muestras independientes) y para las variables sin cumplimiento de tal condición prueba U de Mann-Whitney; χ^2 para comparar variables cualitativas, prueba exacta de Fisher y entre grupos un modelo de regresión logística univariado.

RESULTADOS: la incidencia de hipertensión arterial fue de 41.3% en pacientes con antecedente de estado hipertensivo del embarazo, con riesgo relativo de 9.15. La incidencia de diabetes mellitus tipo 2 fue de 5.1%. La dislipemia se diagnosticó con posterioridad en 43.5% con un riesgo relativo de 3.7. El síndrome metabólico alcanzó 16.8% de la población de casos con un riesgo relativo de 2.6. La incidencia de hipotiroidismo fue de 8.1%. El seguimiento medio de ambos grupos fue de 10.7 años.

CONCLUSIONES: las pacientes con diagnóstico de estado hipertensivo del embarazo son un grupo que en los siguientes años de vida tendrá más factores de riesgo cardiovascular.

PALABRAS CLAVE: estado hipertensivo del embarazo, preeclampsia, hipertensión gestacional, enfermedad cardiovascular.

¹ Ginecoobstetra.

² Jefa de la sección de Obstetricia.

³ Licenciada en Matemáticas, Colegio Oficial de Médicos de Ourense. Complexo Hospitalario Universitario de Ourense, España.

Recibido: junio 2016

Aceptado: julio 2016

Correspondencia

Dra. Esther Álvarez Silvares
esther.alvarez.s@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Este artículo debe citarse como: Pérez-Adan M, Vázquez-Rodríguez M, Álvarez-Silvares E, Alvez-Pérez MT, Domínguez-Vigo P. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en gestantes con estados hipertensivos. Experiencia de 10 años. Ginecol Obstet Mex 2015 sept;84(9):573-585.

Ginecol Obstet Mex. 2016 September;84(9):573-585.

Risk factors for cardiovascular disease in patients with hypertensive disorders during pregnancy. Experience of 10 years

Pérez-Adan M,¹ Vázquez-Rodríguez M,¹ Álvarez-Silvares E,² Alvez-Pérez MT,³ Domínguez-Vigo P¹

Abstract

BACKGROUND: The 8 to 10% of pregnancies are affected with hypertensive disorders of pregnancy. They are the most common obstetric complication and present significant maternal and perinatal morbidity and mortality; but also these diseases go beyond pregnancy and determine a group of women with increased cardiovascular risk in your life futura. Cardiovascular disease remains the main cause of death in the Western world and women with a history of pregnancy hypertensive disease, are at increased risk of cardiovascular complications afterwards. Therefore, pregnancy is a unique physiological situation provides an opportunity to identify a group of women who will present cardiovascular risk factors later in life.

OBJECTIVE: To determine the long-term cardiovascular risk factors (chronic hypertension, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome) and thyroid dysfunction incidence in women who have previously been diagnosed with "hypertensive disorders of pregnancy".

MATERIAL AND METHODS: Case-control study with retrospective collection of information from women whose pregnancy and childbirth occurred between 2000 and 2010. Case: Patients with a diagnosis of "hypertensive diseases of pregnancy" (N = 134). Control: random sample of pregnant women who were not diagnosed with hypertensive state of pregnancy and whose gestation was spent in 2000 (n = 145). The mean follow-up of both groups was 10,78 years. We have applied parametric test (T-Student for independent samples), and for those variables that did not meet that condition, we have applied the U of Mann-Whitney test. The Chi-square test was used to compare qualitative variables and Fisher's exact test. For comparison between groups, model univariate logistic regression was performed.

RESULTS: The incidence of hypertension was 41,32% in patients with a history of hypertensive pregnancy disease, with a relative risk (RR) was 9,15. The incidence of type 2 diabetes mellitus was 5,17%. Dyslipidemia was diagnosed after at 43,53% with a RR of 3,7. Metabolic syndrome reached 16,83% in the cases population with a RR of 2,63. The incidence of hypothyroidism was 8,11%.

CONCLUSIONS: Patients who were diagnosed with "hypertensive state of pregnancy" are a group of women at increased risk of developing cardiovascular risk factors later in life.

KEY WORDS: Hypertensive pregnancy disorders; Preeclampsia; Gestational hypertension; Cardiovascular disease

¹ Ginecoobstetra.

² Jefa de la sección de Obstetricia.

³ Licenciada en Matemáticas, Colegio Oficial de Médicos de Ourense.

Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España.

Correspondence

Dra. Esther Álvarez Silvares
esther.alvarez.s@gmail.com



ANTECEDENTES

Alrededor de 8-10% de las embarazadas de todo el mundo llegan a padecer la enfermedad hipertensiva.¹ Ésta es la complicación obstétrica más frecuente con morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Sus repercusiones trascienden el embarazo porque en un grupo de mujeres incrementan el riesgo cardiovascular.^{2,3} La enfermedad hipertensiva del embarazo ha permanecido durante años con la misma prevalencia, sin que se haya reducido a pesar de las múltiples estrategias de prevención, diagnóstico temprano y control desarrolladas en los últimos años en el campo de la medicina perinatal.

El concepto de enfermedad o estado hipertensivo del embarazo incluye distintos padecimientos con una probable fisiopatología diferente, pero siempre con el patrón común de la hipertensión arterial: preeclampsia, eclampsia, hipertensión gestacional, hipertensión crónica y preeclampsia sobreañadida.¹

La preeclampsia es la afección del grupo de estados hipertensivos del embarazo con peores resultados maternos y fetales. Se asocia con complicaciones maternas y perinatales relevantes que pueden ser agudas y generar importantes secuelas: desprendimiento de placenta, accidente cerebrovascular, hemólisis, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, daño hepático, edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto o insuficiencia renal aguda. En Europa es responsable de 15% de las muertes maternas relacionadas con el embarazo y alcanza, incluso, 25% en hispanoamérica.⁴

El antecedente de preeclampsia no solo tiene consecuencias a largo plazo para la madre, sino también para su descendencia en la edad adulta: los niños nacidos de madres con preeclampsia son más propensos a la hipertensión, resistencia insulínica y diabetes mellitus, accidente cerebro-

vascular, problemas neurológicos o mentales a lo largo la vida.^{5,6}

La causa de la preeclampsia sigue sin conocerse, aunque sí está debidamente establecido que es una enfermedad exclusiva de los humanos y que para su aparición es imprescindible la existencia de la placenta, no así del feto.

La preeclampsia es una enfermedad sistémica y, aunque su inicio parece localizarse en la placenta, la falla en la placentación no es suficiente para explicar toda la alteración endotelial que origina el síndrome materno.

En la patogénesis de la preeclampsia se han implicado varios mecanismos reguladores. Uno de los más relevantes es que su fisiopatología transcurre en dos fases: primero la deficiencia en la circulación placentaria y, segundo, la aparición de una respuesta sistémica materna. Por lo que se refiere a la circulación placentaria, se produce una falla en el remodelamiento vascular de las arterias espirales maternas que lleva a la hipoperfusión de la placenta. Esto, a su vez, provoca la liberación de varios factores inflamatorios, como citocinas y proteínas antiangiogénicas, que originan desequilibrio en la secreción de endotelina y tromboxano y, como consecuencia, vasoconstricción. Esto se refleja, desde el punto de vista clínico, en aumento de la tensión arterial y disminución de la perfusión de otros sistemas, que se manifiestan con los síntomas y signos clásicos: hipertensión arterial, proteinuria, edema, escotomas, disminución del filtrado glomerular y retraso del crecimiento intrauterino.⁷ Por lo tanto, la disfunción endotelial es la clave de la enfermedad de ahí que muchos autores sugieren que la persistencia de esta disfunción en el postparto es la que contribuye a la aparición de enfermedades como la diabetes, hipertensión y el riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.⁸

Numerosos estudios han demostrado que, incluso la hipertensión gestacional, además de la preeclampsia, se asocian a largo plazo con incremento de la incidencia de síndrome metabólico,^{7,9} hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.^{7,8}

Por lo mencionado, desde hace un tiempo los estados hipertensivos del embarazo ya no se consideran sólo una enfermedad del embarazo, sino más bien un padecimientos con implicaciones a largo plazo para la madre y la vida adulta de su descendencia.

El objetivo de este ensayo es: valorar si las mujeres con estados hipertensivos del embarazo tienen mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, hipertensión arterial, dislipemia y, consecuentemente, enfermedad cardiovascular años después de la finalización del embarazo.¹⁰

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles con recolección retrospectiva de datos. La muestra inicial se integró con las embarazadas que parieron en el Complejo Hospitalario Universitario de Ourense entre el 1 de enero de 2000 y 31 de diciembre de 2010. De la muestra inicial se seleccionaron dos grupos:

1) casos o cohorte A: pacientes con diagnóstico de “enfermedad hipertensiva del embarazo” (preeclampsia, hipertensión gestacional y síndrome Hellp). 2) grupo control o cohorte B: muestra aleatoria de mujeres embarazadas sin diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo. Este grupo se seleccionó de entre las embarazadas atendidas entre el 1 enero y el 31 de diciembre del año 2000.

Ambas cohortes se analizaron con base en la información de la historia clínica para valorar

el diagnóstico de estados hipertensivos del embarazo y el inicio posterior de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y otras complicaciones de riesgo cardiovascular, con un seguimiento medio superior a 10 años. Inicialmente se llevó a cabo un análisis descriptivo de ambos grupos.

Las variables cualitativas se describieron con frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas como media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo. Para determinar la distribución gaussiana de las variables continuas se realizaron pruebas de normalidad Kolmogorov-Smirnov.

Posteriormente, a las variables con distribución normal se les aplicaron pruebas paramétricas: t de Student y para las variables que no cumplieron esa condición: U de Mann-Whitney. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2 y la exacta de Fisher. Para la comparación entre grupos se realizó un modelo de regresión logística univariado. Los datos se recolectaron en una base de Excel y se analizaron en el programa SPSS 15.0. En todos los análisis se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.

Definiciones

Gestación índice: en el grupo de casos el embarazo previo complicado con estados hipertensivos del embarazo y en el grupo control tensión arterial normal.

Estados hipertensivos del embarazo: coexistencia de hipertensión gestacional, preeclampsia, hipertensión crónica, hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida y eclampsia.¹¹

Hipertensión gestacional: hipertensión de nueva aparición en una mujer embarazada con amenorrea mayor de 20 semanas o que desaparece en



las 12 primeras semanas de puerperio en caso de tensión arterial normal y sin proteinuria.¹²⁻¹⁴

Preeclampsia: tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o tensión arterial diastólica ≥ 90 mmHg con proteinuria mayor de 0.3 g/L en 24 horas o proteinuria-creatinina de al menos 0.7 mg en una muestra de orina en ausencia de infección urinaria después de las 20 semanas de gestación.^{11,15}

Eclampsia: convulsiones antes, durante o después del parto en ausencia de otros trastornos neurológicos en una mujer con preeclampsia.^{2,16}

Hipertensión arterial crónica: cifras de tensión arterial ≥ 140 mmHg o de ≥ 90 mmHg o el tratamiento con fármacos antihipertensivos.¹⁸

Diabetes mellitus tipo 2: establecida conforme a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes 2015 (ADA):¹⁷

- Glucemia al azar ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/dL) acompañada de síntomas de diabetes.
- Glucemia ≥ 126 mg/dL (6.99 mmol/dL) en más de una ocasión con ayuno previo.

Hipotiroidismo clínico: paciente con tratamiento hormonal sustitutivo de hormonas tiroideas no secundario a cirugía.

Dislipemia: concentración total de colesterol ≥ 200 mg/dL (5.17 mmol/L) o tratamiento con hipolipemiantes.¹⁹

Síndrome metabólico: tres o más de los siguientes criterios:²⁰

- Perímetro de cintura mayor de 88 cm.
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL o tratamiento específico.
- Colesterol HDL menor de 50 mg/dL en mujeres o tratamiento específico.

- Tensión arterial $\geq 130-85$ mmHg o tratamiento específico.
- Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o tratamiento específico.

Cálculo de la potencia del estudio de casos y controles

La prevalencia de hipertensión arterial en pacientes con antecedente de estados hipertensivos del embarazo es de 41.3% y suponiendo que el grupo control sin estados hipertensivos del embarazo (n = 17040) es también de 41.3%, para un nivel de confianza de 92% y precisión de 5% el tamaño necesario de la muestra es de 145 mujeres.

RESULTADOS

La muestra inicial la conformaron 134 pacientes con diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo. El tiempo medio de seguimiento del grupo de casos fue de 10.78 ± 2.99 años con máximo de 10 y mínimo de 6 años; el grupo control fue seguido durante 15.22 ± 0.23 años de media, con máximo de 16 y mínimo de 15 años. La comparación entre la edad en la gestación índice del grupo control no mostró significación estadística ($p = 0.71$)

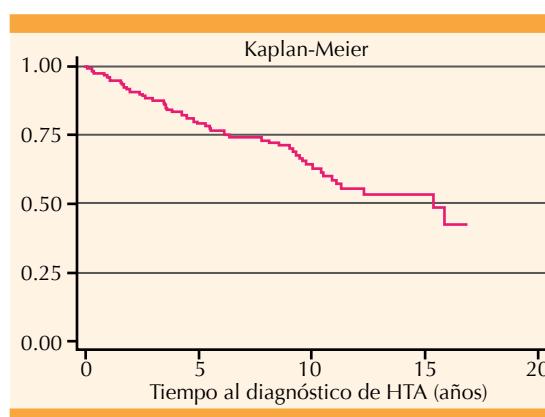
El IMC al inicio de la gestación en el grupo de casos fue de 29.38 ± 7.25 (18.6-54); en el grupo control fue de 28.06 ± 4.48 (18-43) con $p = 0.07$.

Las principales variables clínicas de casos y controles se señalan en el Cuadro 1.

La incidencia de hipertensión arterial en el grupo de casos fue de 41.3% (n = 50) (IC 95%: 32.1-50.5). Solo fue posible valorarla en 90.3% del grupo de casos, el resto de la cohorte carecía de datos. En la Figura 1, tipo Kaplan-Meier, se observa la relación tiempo-inicio de la hipertensión arterial.

Cuadro 1. Variables clínicas de las pacientes.

	Casos (n = 134)	Controles (n = 145)	P (valor)
Edad en gestación índice (años)	31,51 ± 6,44 (16 – 47)	30,88 ± 4,20 (22 – 46)	0,71
Edad actual (años)	41,92 ± 6,99 (21 – 57)	45,88 ± 4,20 (37 – 61)	0,001
IMC gestacional	29,38±7,25 (18,6-54)	28,06±4,48 (18 – 43)	0,07
IMC≥30 (%)	41,79	35,17	0,31
Nuliparidad (%)	73,9	60,69	0,24
Fumadora (%)	20,9	22,06	0,92
Tiempo de seguimiento (años)	10,78±2,99 (6 – 10)	15,22±0,23 (15 – 16)	

**Figura 1.** Gráfica de Kaplan-Meier según el tiempo al diagnóstico de hipertensión arterial.

El tiempo medio de inicio de la hipertensión arterial luego del embarazo complicado con estados hipertensivos fue de 11.7 años (IC95%: 10.6-12.9). A los 15.3 (IC95%: 10.6-19.9) años 50% del grupo de casos padecerá hipertensión arterial. En el grupo control la incidencia de hipertensión arterial fue de 7.1% (IC95%: 2.5-11.7).

Las mujeres con antecedente de estados hipertensivos del embarazo tendrán, *a posteriori*, mayor incidencia de hipertensión arterial con $p < 0.001$. El riesgo relativo (RR) que confieren los estados hipertensivos del embarazo para el posterior diagnóstico de hipertensión arterial es de 9.1 (IC95%: 4.3-19.1) con $p < 0.001$.

En el grupo casos se observó que 5.1% (IC95%: 0.7-9.6) se diagnosticaron durante el seguimiento de diabetes mellitus tipo 2, mientras que en el grupo control solo se encontró 0.7% (IC95%: 0.02- 3.9), por lo que la incidencia posterior de diabetes mellitus tipo 2 fue mayor en el grupo de casos respecto del grupo control con $p = 0.03$. El riesgo relativo no fue posible calcularlo por el bajo número de casos de diabetes mellitus tipo 2 en el grupo control.

La dislipemia se evaluó en ambas cohortes. En el grupo de casos sólo se obtuvieron datos en 63.4% de la muestra (considerando una analítica en ayunas con perfil lipídico realizada en los últimos 3 años). En la cohorte de mujeres con antecedente de estados hipertensivos del embarazo, la dislipemia fue significativamente más frecuente, se afectaron 43.5% (IC95%: 32.4-54.6) frente a 17.1% (IC95%: 10.5-23.7) del grupo control con $p < 0.001$. El riesgo relativo de estado hipertensivo del embarazo para el posterior inicio de dislipemia es de 3.7 (IC95%: 2.0-6.8) con $p < 0.001$.

La incidencia de disfunción de la glándula tiroidea en el grupo de casos fue de 13.5%. Las pacientes con antecedente de estados hipertensivos del embarazo se diagnosticaron posteriormente con hipotiroidismo en 8.1% (IC95%: 1.2-15), si bien este parámetro solo fue posible evaluarlo en 74 pacientes, de ellas 83.3% eran primigestas y todos los casos se correspondían con preeclampsia de inicio temprano (antes de la semana 34). En el grupo control tuvieron diagnóstico de preeclampsia 1.3% (IC95%: 0.1-



4.48). Por lo tanto, en la cohorte de mujeres con antecedente de estados hipertensivos del embarazo el hipotiroidismo fue significativamente más frecuente con $p = 0.03$.

En el grupo de casos la incidencia posterior de hipertiroidismo fue de 5.4% (IC95%: 1.49-13.2), mientras que en el grupo control solo se encontró hipotiroidismo en 0.6% (IC95%: 0.02- 3.7). A pesar de que el hipertiroidismo fue más frecuente en el grupo de casos no se encontró significación estadística ($p = 0.09$).

En el grupo casos cumplieron los criterios de síndrome metabólico,²⁰ según la actual definición 17 pacientes, aunque solo fue posible evaluarlo en una muestra de 101 casos. Así, la incidencia de síndrome metabólico en pacientes con antecedente de estados hipertensivos del embarazo fue de 16.8% (IC95%: 9.04-24.6), mientras que en el grupo control fue de 7.1% (IC95%: 2.5-11.7). Por lo tanto, el inicio posterior de síndrome metabólico es más frecuente en mujeres con antecedente de estados hipertensivos del embarazo ($p = 0.01$). El riesgo relativo que confieren los estados hipertensivos del embarazo previos para el síndrome metabólico se estimó en 2.6 (IC95%: 1.15- 6.02) con $p = 0.02$.

En el grupo de pacientes con diagnóstico de estados hipertensivos del embarazo en la gestación índice se encontró un caso de accidente cerebrovascular, con prevalencia de 0.7%. En el grupo control no se identificaron pacientes con enfermedad cerebrovascular.

DISCUSIÓN

En este estudio se apreció que las mujeres con antecedente de estados hipertensivos del embarazo tuvieron una media de edad superior al grupo control, pero sin relevancia estadística. Igual sucedió con la obesidad, tanto en su análisis como variable continua o categórica. La nuliparidad también fue más frecuente en

el grupo de casos. No se encontró un mayor número de fumadoras. La edad media actual fue superior en el grupo control con significación estadística; ello debido a que este grupo se conformó con los partos acontecidos en el año 2000, y el criterio para realizarlo así fue para dar disponer de mayor tiempo de evolución para el inicio de enfermedades de riesgo cardiovascular.

Los estudios recientes demuestran que el antecedente de estados hipertensivos del embarazo implica aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte secundaria.²¹ Asimismo, numerosos trabajos han demostrado la asociación de preeclampsia con el inicio futuro de hipertensión arterial.⁷ Adams y MacGillivray fueron los primeros en describir (1961) los efectos a largo plazo de la preeclampsia en la presión arterial²² y encontraron que 60% de estas mujeres tardíamente padecerán hipertensión arterial.²² Brown y sus coautores,³ en su reciente metanálisis, estimaron que las mujeres con antecedente de preeclampsia tienen tres veces más riesgo de padecer hipertensión arterial que las mujeres normotensas durante la gestación. El ensayo de Wilson y colaboradores²³ demuestra que las mujeres con preeclampsia tienen, incluso, dos veces más riesgo de padecer hipertensión a los 30 a 50 años después de la preeclampsia comparadas con las mujeres normotensas durante el embarazo. Un registro danés que siguió durante 14.6 años a mujeres que habían padecido preeclampsia severa encontró un riesgo relativo de 6.73 (IC95% de: 6.04-7.49) de padecer hipertensión arterial.²⁴ El PREVFEM²⁵ y una revisión sistemática reciente²⁶ demostraron que las mujeres con antecedentes de preeclampsia después del seguimiento a 10 años y a 14.1 años, respectivamente, tienen mayor riesgo de sufrir hipertensión respecto de las del grupo control de normotensas. Incluso, hay estudios como el de Edlow y su grupo²¹ que asocian preeclampsia con aumento de hipertensión arterial a los 6-13 meses después del parto. Los resultados de nuestro trabajo concuerdan con

todo lo descrito, con un riesgo relativo de 9.15% en las mujeres con estados hipertensivos del embarazo de padecer posteriormente hipertensión arterial, el riesgo más elevado en comparación con los artículos revisados.

En nuestra serie se identificó mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en las pacientes con antecedente de estados hipertensivos del embarazo.

Feig y sus coautores,¹⁰ después de analizar retrospectivamente una cohorte de más de un millón de mujeres con seguimiento medio de 8.5 años, encontraron que 3.5% de su población tuvo diabetes mellitus tipo 2 y que las mujeres con diagnóstico de preeclampsia o hipertensión gestacional se asociaron con doble riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 a los 16.5 años posteriores a la gestación índice (HR 1.95 y 2.08, respectivamente). Además, observaron que los estados hipertensivos del embarazo asociados con diabetes gestacional incrementan el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 por encima de lo observado para ambos padecimientos por separado.

En contraposición, Magnussen y su grupo,²⁷ en un estudio prospectivo de gran tamaño con una media de 16 años de seguimiento después del embarazo índice, identificaron que serían sólo las mujeres con preeclampsia, entre todos los estados hipertensivos del embarazo, las que tenían mayor riesgo de llegar a padecer diabetes mellitus tipo 2 (razón de momios de 3.8). En nuestro trabajo no diferenciamos entre preeclampsia e hipertensión gestacional para el inicio posterior de diabetes mellitus tipo 2, por lo que no puede establecerse esta comparación. Tampoco fue posible calcular la razón de momios porque en el grupo control solo una paciente resultó con diabetes mellitus tipo 2 en el periodo de seguimiento.

Parretti y colaboradores²⁸ y Sierra-Laguado y su grupo²⁹ describen que la causa de este aumento

de riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 se encuentra en vías patogénicas comunes. En primer lugar, cada una de estas enfermedades está asociada con la resistencia a la insulina, incluso después del parto, aunque se haya controlado el índice de masa corporal. En las mujeres con estados hipertensivos del embarazo la resistencia a la insulina que aparece durante el embarazo es independiente de la obesidad y la intolerancia a la glucosa. Algunos autores³⁰ sugieren que la resistencia a la insulina es, incluso, anterior al inicio de la preeclampsia, lo que implicaría que la resistencia de insulina puede desempeñar un papel en su causa.

La segunda vía patogénica implicada es la disfunción endotelial y los marcadores de inflamación vascular crónica, que se han encontrado en mujeres con estados hipertensivos del embarazo y diabetes gestacional, tanto durante como después del embarazo.

En contraposición a lo expuesto, Tranquilli y colaboradores³¹ establecen que el riesgo de enfermar de diabetes mellitus tipo 2 después de la preeclampsia se debe a la frecuente asociación de los estados hipertensivos con factores de riesgo metabólicos, como la obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperlipidemia, la circunferencia de la cintura y la relación cintura-cadera. Sin embargo Libby y sus coautores³² mostraron que las mujeres con preeclampsia tienen una razón de momios de 1.40 para inicio de diabetes mellitus tipo 2, incluso después de corregir los factores de confusión.

Durante la gestación normal existe hiperlipidemia a expensas de un aumento hasta tres veces de las concentraciones de triglicéridos e incremento de 50% del colesterol total, regresando a sus valores normales a las 6-10 semanas postparto.⁷ Hubel y sus colegas³³ observaron cómo en pacientes con preeclampsia la concentración de triglicéridos se incrementaba y la tasa de LDL



colesterol-apolipoproteína B iba disminuyendo, lo que desde luego favorece la disfunción endotelial y el futuro riesgo cardiovascular en estas mujeres. En nuestra cohorte de mujeres con antecedente de estados hipertensivos del embarazo la dislipemia fue significativamente más frecuente, se afectaron 43.5% versus 17.1% del grupo control con $p < 0.001$. El riesgo relativo de estados hipertensivos del embarazo para aparición posterior de dislipemia es de 3.77 con significación estadística.

Algunos estudios, como el de Magnusen,² Kaaja³⁴ y Hubel y su grupo,³³ al igual que en nuestro trabajo, encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de lípidos a 16-17 años postparto en el grupo de preeclampsia. La mayor parte de los estudios, como los de Drost,²⁵ Berends,³⁵ Richa-Edward,³⁶ Van Rijn³⁷ y Frase y sus coautores³⁸ no muestran concentraciones desfavorables de lípidos en mujeres que tuvieron preeclampsia: encontraron modestos incrementos de los parámetros lipídicos asociados con la aterosclerosis, como el colesterol total, colesterol LDL o los triglicéridos, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Ellos lo justifican a que puede deberse a que las concentraciones de lípidos aumentan en relación con las alteraciones en el estado hormonal de la mujer durante la mediana edad, y la transición a la menopausia induce un aumento acelerado de los lípidos que podría ser una explicación a la escasa diferencia de concentraciones en los dos grupos de mujeres relativamente jóvenes.²⁵

La prevalencia de síndrome metabólico en España supera 30% de la población adulta, con predominio en varones hasta la edad de 55 años y en las mujeres a partir de los 65 años hasta superar, significativamente, la prevalencia masculina en las últimas décadas de la vida.³⁹

Hermes y sus coautores⁴⁰ establecen que el síndrome metabólico es más común en las mujeres

con antecedentes de preeclampsia. Está bien establecido que la causa de la preeclampsia es multifactorial y con muchos factores involucrados. Se ha sugerido que el síndrome metabólico puede desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la preeclampsia y la hipertensión gestacional, pudiendo ser uno de los mecanismos subyacentes que posteriormente generan enfermedad hipertensiva.

Harskamp y su grupo⁴¹ exponen su creencia de que la disfunción microvascular, el trastorno metabólico, la disfunción endotelial y la inflamación desempeñan un papel en la patogénesis de la preeclampsia, similar a la patogénesis de la aterosclerosis.

El síndrome metabólico se refiere a un espectro de trastornos metabólicos asociados con la diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hipertensión arterial y dislipemia, alteraciones que las mujeres con antecedentes de preeclampsia a menudo comparten. Hay estudios que demuestran que los cambios vasculares y metabólicos que ocurren durante la preeclampsia persisten después del parto; las mujeres con antecedentes de preeclampsia tienen mayor presión arterial sistólica y diastólica, índice de masa corporal, colesterol total a HDL-c, aumento de las concentraciones plasmáticas de FvW y fibrinógeno, deterioro de la reactividad vascular y mayor prevalencia de síndrome metabólico después de 10 a 25 años de seguimiento.⁴¹

En nuestro grupo de pacientes con estados hipertensivos del embarazo 17 cumplieron los criterios de síndrome metabólico,²⁰ aunque éste solo fue posible evaluarlo en una muestra de 101 casos. Así, la incidencia de síndrome metabólico en pacientes con antecedente de estados hipertensivos del embarazo es de 16.8%, mientras que en el grupo control fue de 7.1%, con un riesgo relativo de 2.6. Nuestros datos se correlacionan con los obtenidos por Drost y colaboradores²⁵

en su estudio donde hubo mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes que habían padecido estados hipertensivos del embarazo *versus* pacientes normotensas durante la gestación, 18 vs 9%, con una razón de momios de 2.18 a los 10 años del embarazo índice.

En nuestro estudio se observó que las pacientes con antecedentes de estados hipertensivos del embarazo posteriormente se les diagnosticó disfunción de la glándula tiroidea en 3.5% y el hipotiroidismo clínico con tratamiento médico sustitutivo tuvo significación estadística al comparar el grupo casos con el control. Para analizar este dato es necesario tener en cuenta que nuestra área geográfica es endémicamente deficitaria en yodo, y este déficit incrementa la prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico.⁴² En nuestro estudio no realizamos un análisis del hipotiroidismo subclínico.

Los datos encontrados en la bibliografía son escasos y contradictorios; así, Levine y sus coautores⁴³ luego de su estudio de salud de Nord-Trondelag, con una cohorte poblacional de 7121 mujeres y un seguimiento medio de casi 22 años observaron que las mujeres con diagnóstico de estados hipertensivos del embarazo durante su gestación índice tuvieron concentraciones superiores de hormona estimulante del tiroides (TSH) al compararlas con el grupo de pacientes normotensas durante el embarazo. Calcularon una razón de momios de 1.7 y este riesgo se incrementó en las pacientes sin anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (razón de momios: 2.6), lo que plantea la posibilidad de mayor riesgo de hipotiroidismo no autoinmune. Refieren, además, que esta asociación de estados hipertensivos del embarazo-hipotiroidismo posterior fue mayor cuando la gestación complicada con estados hipertensivos del embarazo era un primer embarazo y en pacientes con más de una gestación complicada con estados hipertensivos del embarazo. Nosotros observamos que más

de 80% de las pacientes que posteriormente tuvieron hipotiroidismo eran primigestas, lo que coincide con el anterior autor.

La asociación del aumento de riesgo de disfunción tiroidea en mujeres con antecedente de estados hipertensivos del embarazo se cree que está mediada por proteínas antiangiogénicas, que son secretadas en mayores cantidades en las gestaciones complicadas con estados hipertensivos del embarazo.⁴³ Estas proteínas actúan como antagonistas del “factor de crecimiento endotelial vascular” (VEGF) y del “factor de crecimiento placentario” (PIGF), que causan la disfunción endotelial y la regresión capilar en varios tejidos, incluido el tiroides.

A pesar de lo expuesto, otros autores⁴⁴ no demuestran la asociación entre hipotiroidismo y estados hipertensivos del embarazo. Nuestro estudio carece de un número suficiente de pacientes con hipotiroidismo clínico en el grupo control y de casos, por lo que sería necesario diseñar un análisis de cohorte poblacional para poder asegurar tal asociación.

A una de las pacientes con antecedente de estados hipertensivos del embarazo se le diagnosticó un episodio de enfermedad cerebrovascular, que representa una incidencia de 710 por cada 100,000. Un análisis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que las enfermedades cerebrovasculares representan la tercera causa de muerte en el mundo occidental, la primera de discapacidad física en adultos y la segunda de demencia.⁴⁵

Para el análisis de este dato nos encontramos con un problema importante: en España los estudios epidemiológicos del ictus son escasos. El ictus es una entidad heterogénea en las formas de presentación clínica y en la etiopatogenia, y ello dificulta la obtención de datos epidemiológicos fiables.⁴⁶



La incidencia referida en estudios españoles para esta entidad y el grupo de mujeres con edades comprendidas entre 35 y 54 años es de 143 por 100,000 habitantes⁴⁶ muy inferior a la encontrada en el grupo casos (710 por cada 100,000). Si bien, debemos resaltar que nuestro resultado carece de relevancia.

En nuestra cohorte no encontramos ningún caso de enfermedad cardiovascular, pero debemos tener en cuenta que aunque el periodo de seguimiento de la serie es a largo plazo (casi 11 años), la edad media actual del grupo de casos no alcanza los 42 años y solo 12.6% tienen una edad superior a 50 años. Existe suficiente evidencia científica que avala que las enfermedades cardiovasculares tienen mayor incidencia después de la menopausia, actuando los estrógenos endógenos como factor protector de las mismas; retrasan el riesgo pero no lo evitan después de la menopausia.^{47,48} Es probable que para el análisis de estas enfermedades se requiera un periodo de seguimiento a más largo plazo con lo que se obtendría una edad media mayor, con un amplio grupo de pacientes postmenopáusicas en casos y controles.

Para resaltar la relevancia clínica que puede suponer padecer un estado hipertensivo del embarazo en la salud cardiovascular futura de una mujer debe señalarse que en 2011 la Asociación Americana del Corazón (AHA) reconoció como factores de riesgo medio para enfermedad cardiovascular, el antecedente de diabetes gestacional y de estados hipertensivos del embarazo. Así lo señalan en su guía⁴⁹ para la prevención de la enfermedad cardiovascular en la mujer, equiparándolos a otros como el hábito tabáquico, la obesidad, la hipertensión arterial o la dislipemia.

Se podría pensar que la gestación actúa en la mujer como una “prueba de esfuerzo”, seleccionando a un grupo de individuos que van a tener

mayor riesgo de hipertensión y de enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardiaca congestiva). Por lo tanto, después del embarazo debe aconsejarse a estas pacientes mantener un peso corporal ideal, practicar ejercicio aeróbico regular, observar una dieta saludable rica en fibra y vegetales pero baja en grasas y evitar el tabaco.³

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio las mujeres con estados hipertensivos del embarazo tuvieron mayor riesgo de padecer, a largo plazo, hipertensión arterial, dislipemia, hipotiroidismo y síndrome metabólico.

La diabetes mellitus tipo 2 fue más prevalente en el grupo de mujeres con estados hipertensivos del embarazo.

Con estos resultados nuestro mensaje clínico debe ser: considerar que las pacientes con estados hipertensivos del embarazo, además de seguirse inmediatamente en el postparto, deben recibir asesoramiento acerca de los riesgos a largo plazo, adoptando estilos de vida saludables junto con un seguimiento médico regular.

Debido a que las enfermedades cardiovasculares suponen la mayor causa de mortalidad entre las mujeres postmenopáusicas, se necesitan nuevos estudios para desarrollar estrategias terapéuticas que las traten, controlen y reduzcan su incidencia.

REFERENCIAS

1. Yang JJ, Lee S, Choi Ji-Y, Song M, Han S, Yoon H-S, Lee Y, Oh J, Lee J-K, Kang D. Subsequent risk of Metabolic Syndrome in Women with a History of Preeclampsia: Data From the Health Examinees Study. *Journal Epidemiol* 2015; 25(4):281-288.
2. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J.* 2008;156(5):918-30.

3. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(1):1-19.
4. Khan KS, Wojdylo D, Say L, Gümezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-74.
5. Aagaard-Tillery KM, Stoddard GJ, Holmgren C, Lacoursiere DY, Fraser A, Mineau GP, et al. Preeclampsia and subsequent risk of cancer in Utah. *AJOG* 2006;195:691-9.
6. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Deutsch L, Perrin MC, Kleinhaus K, et al. Preeclampsia and subsequent risk of cancer: update from the Jerusalem Perinatal Study. *AJOG* 2009;200:63.e1-5.
7. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robbson S, Kunadian V. Preeclampsia and future cardiovascular risk among women. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(18):1815-22.
8. Mangos GJ, Spaan JJ, Pirabhahar S, Brown MA. Markers of cardiovascular disease risk after hypertension in pregnancy. *Hypertens J.* 2012;30(2): 351- 358.
9. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death. Prospective evidence from child health and development studies cohort. *Hypertension* 2010;56(1):166-171.
10. Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, Wu C, Ray JG, Lowe J, Hwhee J, Booth GL. Preeclampsia as a Risk Factor for Diabetes: a Population-Based Cohort Study. *Plos medicine* 2013;10 (4):1-8.
11. Visser S, Hermes W, Ket JC, Otten HR, Van Pampus MG, Bloemenkamp KW, Franx A, Mol BW, de Groot CJ. Systematic review and metaanalysis on nonclassic cardiovascular biomarkers after hypertensive pregnancy disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4):373.e1-9.
12. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Hypertension Guideline Committee, STIRRHS. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(3suppl):S1-48.
13. Thadhani RI, Maynard SE. Proteinuria in pregnancy: Evaluation and management. (Monografía internet). Glasscock RJ: UpToDate;2015 (citado 16/6/16). Disponible en: http://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es:2048/contents/proteinuria-in-pregnancy-evaluation-and-management?source=search_result&search=.+Prot einuria+in+pregnancy%3A+Evaluation+and+Managemen t&selectedTitle=1~150
14. August P. Management of hypertension in pregnant and postpartum women (monografía internet). Lockwood CJ, Bakris GL: UpToDate;2016 (citado 16/6/16). Disponible en: http://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es:2048/contents/management-of-hypertension-in-pregnant-and-postpartum-women?source=search_result&search=Mana gement+of+hypertension+in+pregnant+and+postpartum+ women&selectedTitle=1~150
15. Newstead J, Von Dadelszen P, Magee L A. Preeclampsia and future cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5(2):283-94.
16. Diehl CL, Brost BC, Hogan MC, Elesber AA, Offord KP, Turner ST, Garovic VD. Preeclampsia as a risk factor for cardiovascular disease later in life: validation of a preeclampsia questionnaire. *Am J Obst Gynecol.* 2008;198(5):e11-13.
17. ADA 2015: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl.1):S4
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
19. Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Ferreras Amez JM, Lago Deibe F, Navarro Brito E, Párraga Martínez I, et al. Dislipemias: manejo de las dislipemias en atención primaria. Barcelona: semFYC Ediciones; 2012. ISBN 13: 978-84-96761-33-9.
20. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JL, Donato KA, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
21. Edlow Andrea G, Srinivas Sindhu K, Elovitz Michal A. Investigating the risk of hypertension shortly after pregnancies complicated by preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* May 2009. Resident's papers. *Am J Obst Gynecol* 2009;200(5):e60-2.
22. Adams EM, MacGillivray I. Long-term effect of preeclampsia on blood pressure. *Lancet* 1961;2(7217):1373-5.
23. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BJM* 2003;326(7394): 845-51.
24. Magnusen EB, Vatten LJ, Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol* 2009;114:961-70.
25. Drost J, Arpacı G, Ottavanger JP, de Boer MJ, Van Eyck J, Van der Schouw YT, Hem Maas A. cardiovascular risk factors in women 10 years post early preeclampsia: the preeclampsia Risk evaluation in Females study (PREVFEM). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(5):1138-1144.
26. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;10(7627):974-84.



27. Magnussen EB, Vatten LJ, Davey Smith G, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol* 2009;114(5):961-70.
28. Parretti E, Lapolla A, Dalfra MG, Pacini G, Mari A, Cioni R, Marzari C, Scarselli G, Mello G. Preeclampsia in lean normotensive normotolerant pregnant women can be predicted by simple insulin sensitivity indexes. *Hypertension* 2006;47(3):449-453.
29. Sierra-Lagudo J, García RG, Celedón J, Arenas-Mantilla M, Pradilla LP, Camacho PA, López-Jaramillo P. Determination of insulin resistance using the homeostatic model assessment (HOMA) and its relation with the risk of developing pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20(4):437-42.
30. Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, Critchlow C. Association between gestational diabetes and gestational hypertension. *Am J Epidemiol* 2003;158(12):1148-53.
31. Tranquilli AL, Landi B, Giannubilo SR, Sibai BM. Preeclampsia: No longer solely a pregnancy disease. *Pregnancy Hypertens* 2012;2(4):350-7.
32. Libby G, Murphy DJ, McEwan NF, Greene SA, Forsyth JS, Chien PW, DARTS/MEMO Collaboration. Pre-eclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort. *Diabetologia* 2007;50(3):523-30.
33. Hubel CA, Lyall F, Weissled L, Gandy RE, Roberts JM. Small low-density lipoproteins and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in association with hiperlipidemia in preeclampsia. *Metabolism* 1998;47(10):1281-1288.
34. Kaaja R, Kinnunen T, Luoto R. regional differences in prevalence of pre-eclampsia in relation to the risk factors for coronary artery disease in womwn in Finland. *Eur Heart J* 2005;26(1):44-50.
35. Berends AL, de Groot CJM, Sijbrands EJ, Sie MPS, Benneheijs SH, Pal R, et al. Shared constitutional risks for maternal vascular-related pregnancy complications and future cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol* 2008; 114:961-970.
36. Rich-Edwards JW, Ness RB, Roberts JM. Epidemiology of pregnancy-related hypertension. In: Roberts JM, Cunningham FG, Lindheimer MD, Taylor RN, et al, eds. *Chesley's Hypertensive Disorders in pregnancy*, 4th ed. Waltham. MA USA: Academic Press; 2014.37-55.
37. Van Rijn BB, Nijdam ME, Bruinse HW, Roest M, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML, Franx A. Cardiovascular disease risk factors in women with a history of early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2013;121(5):1040-8.
38. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, Cherry L, Butler E, Sattar N, Lawdlor DA. Associations off pregnancy complications with calculated cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal study of Parents and Children. *Circulation* 2012;125(11):1367-80.
39. Fernández-Berges D, Cabrera-deLeón A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*.2012;65(3):241-8.
40. Hermes W, Van Kesteren F, De Groot CJ. Preeclampsia and cardiovascular risk. *Minerva Ginecol* 2012;64(4):281-92.
41. Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2007;334(4):291-5.
42. Xunta de Galicia.Consellería de Sanidade (2007).Guía de prevención dos trastornos causados polo déficit de iodo na Comunidade Autónoma de Galicia. (Citado 14/6/2016). Disponible en: <http://www.sergas.es/Saude-publica/Prevencion-trastornos-polo-deficit-de-iodo?idioma=es>.
43. Levine RJ, Vatten LJ, Horowitz GL, Qian C, Romundstad PR, Yu KF, et al. Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study. *BMJ* 2009;339:b4336.
44. Dekker RR, Jochemsen BM, Van Pampus MG, Santema JG, Roozenendaal C, Groen H, Links TP, Van Doormaal JJ. History of preeclapsia is not associated with an increased risk of thyroid dysfunction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(8):1071-7.
45. Organización Mundial de la Salud. *The Atlas of disease cardiovascular and stroke*. (Citado 4/6/2016). Disponible en: <http://who.int/home-page/index.es.shtml>.
46. Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, Salas T, Vila J, Castell C, Tresserras R, Elosua R. Estimación de la incidencia poblacional y la mortalidad de la enfermedad cerebrovascular establecida isquémica y hemorrágica en 2002. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(6):573-80.
47. Mikkola TS, Gissler M, Merikukka M, Tuomikoski P, Ylikorkka O. Sex differences in agerelated cardiovascular mortality. *PLoS One* 2013;8(5):e63347.
48. Harman SM. Menopausal hormone treatment cardiovascular disease: another look at an unresolved conundrum. *Fertil Steril* 2014;101(4):887-97.
49. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(11):1243-1262.