



# Preeclampsia de la gravedad al beneficio oncológico

Víctor Manuel Vargas-Hernández,\* José María Tovar-Rodríguez\*\*

## RESUMEN

Las enfermedades hipertensivas en el embarazo pueden estar asociadas con menor riesgo de desarrollar cáncer de mama (CM) en comparación con primíparas normotensas. Las mujeres con hipertensión o preeclampsia en su primer embarazo tienen menor riesgo de CM (HR 0.83, IC de 95%: 0.77-0.90), principalmente si éste es a término/postérmino (HR 0.81, IC de 95%: 0.75-0.88) o que hayan tenido un recién nacido de peso promedio (HR 0.77; IC de 95%: 0.69; 0.85). Se desconoce si es a causa de los cambios fisiológicos del embarazo o rasgos biológicos subyacentes, pero se ha atribuido a la diferenciación de las células del tejido mamario inducidas por las hormonas del embarazo. Las mujeres con uno o más embarazos complicados con preeclampsia son 19% significativamente menos propensas a desarrollar CM (IRR = 0.81 [IC 95% 0.72-0.93]) con mayor reducción de riesgo en uno o más partos previos a término, principalmente si el recién nacido (RN) es varón. **Conclusión:** En la mayoría de las mujeres embarazadas que padecen preeclampsia, el riesgo de desarrollar cáncer de mama se reduce de 20 a 30%, principalmente en postmenopáusicas.

**Palabras clave:** Hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, factores de crecimiento, hormonas, cáncer, cáncer de mama.

## ABSTRACT

Hypertensive diseases in pregnancy may be associated with a lower risk of developing breast cancer (BC) compared to normotensive primiparas, women with hypertension or pre-eclampsia in their first pregnancy had a lower risk of BC (HR 0.83, 95% CI 0.77-0.90). Mainly if they were term/post-term (HR 0.81, 95% CI 0.75-0.88) or had a newborn of average weight (HR 0.77, 95% CI 0.69, 0.85); it is not known whether they cause the physiological changes of the pregnancy or underlying biological traits; but has been attributed to differentiation of breast tissue cells induced by pregnancy hormones, women with one or more complicated pregnancies with pre-eclampsia was 19%, significantly less likely to develop BC (IRR = 0.81 [95% CI 0.72-0.93]), with greater risk reduction with 1 or more previous term deliveries, mainly if the newborn was male. **Conclusion:** Most pregnant women who develop preeclampsia reduce 20 to 30% the risk of developing breast cancer, mainly in postmenopausal.

**Key words:** Pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, growth factors, hormones, cancer, breast cancer.

## ANTECEDENTES

La paridad y la edad en el primer nacimiento han demostrado que se asocian con riesgo de cáncer de mama (CM) en mujeres en todo el mundo.<sup>1</sup> Los mecanismos subyacentes al efecto protector del embarazo incluyen reducción en el número de células madre mamarias, alteración en la capacidad de respuesta de la mama a los estrógenos,

diferenciación de células epiteliales mamarias y cambio en los niveles de hormonas circulantes.<sup>1,2</sup> Además, las características del embarazo, en particular el primer nacimiento, afectan el riesgo de CM y éste es mayor cuando se asocia con parto prematuro, mayor peso al nacer o embarazo múltiple y menor riesgo cuando se desarrolla hipertensión inducida por el embarazo (HIP) o preeclampsia (PE), menor peso placentario, náuseas o vómitos. Las características del embarazo pueden ser particularmente importantes en el primer nacimiento a una edad tardía.<sup>3-5</sup>

La densidad mamaria tiene una relación con CM y existe asociación negativa entre la multiparidad, la densidad mamaria y la edad avanzada en el primer parto. Algunas de las mismas características del embarazo están asociadas

\* Servicio de Ginecología.

\*\* Dirección de Investigación.

Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Recibido: 10/06/2018. Aceptado para publicación: 20/08/2018.



con una alta densidad mamaria, específicamente, parto prematuro, multiparidad/baja paridad, mayor edad en el primer parto y alto peso al nacer, la duración de la lactancia materna se asoció positivamente con la densidad mamaria. Las primeras características del embarazo ejercen influencia en la extensión de la densidad mamaria en la vida y esta influencia varía dependiendo de los genotipos heredados del receptor del factor de crecimiento de insulina IGFR1 y del factor de crecimiento vascular endotelial VEGF.<sup>6,7</sup>

Una mejor comprensión de la asociación entre el primer embarazo y la densidad mamaria podría ayudar a la prevención del cáncer de mama. Estos eventos del embarazo afectan el CM si la asociación entre el primer embarazo y la densidad mamaria cambia según las variantes genéticas, específicamente los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) relacionados con CM, densidad mamaria y características del embarazo.<sup>6</sup>

Las mujeres nacidas de madres preeclámpicas (PE) se asocian con menor riesgo de CM; las exposiciones prenatales en la vida temprana influyen en la susceptibilidad al CM a través de su efecto en las células madre. Los recuentos de células CD34 (+) hematopoyéticas disminuyen significativamente en PE en comparación con no-PE, al igual que los niveles de CD34 (+) CD133 (+) células progenitoras. El embarazo se asocia con menor riesgo de cáncer de mama a largo plazo. Los mecanismos subyacentes se atribuyen a la diferenciación de las células del tejido mamario inducidas por las hormonas del embarazo<sup>8,9</sup> y a los efectos a largo plazo de ciertas características o complicaciones del embarazo,<sup>4</sup> incluidos los trastornos hipertensivos en el embarazo como PE e hipertensión gestacional. La preeclampsia se caracteriza clínicamente por hipertensión y proteinuria. En la segunda mitad del embarazo se presenta en 5% de las mujeres primíparas<sup>3,10,11</sup> y se consideran afecciones estrechamente relacionadas que pueden originarse del mismo trastorno subyacente;<sup>12</sup> sin embargo, los resultados son contradictorios con menor<sup>13-18</sup> asociación o sin asociación.<sup>19,20</sup>

Las limitaciones de los estudios incluyen edad relativamente joven y un número reducido de mujeres expuestas que más tarde desarrollaron CM. Se desconoce si la asociación de enfermedades hipertensivas en el embarazo con riesgo de CM posterior se atribuye a los eventos durante ese embarazo en particular o a rasgos subyacentes asociados con la susceptibilidad a la hipertensión del embarazo y con el riesgo de CM.<sup>4,21</sup> Si la asociación de las enfermedades hipertensivas del embarazo con el riesgo de CM varía dependiendo del sexo de la progenie, número de embarazos hipertensivos y gravedad del trastorno hipertensivo, apoya un efecto específico del embarazo.<sup>22-24</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

La presente revisión se realizó de acuerdo con un protocolo basado en las directrices de las revisiones sistemáticas de estudios observacionales, prospectivos y retrospectivos, utilizando los datos publicados sobre la asociación de preeclampsia, hipertensión inducida por el embarazo y riesgo de cáncer de mama.<sup>25</sup>

### **Preeclampsia y salud materna**

La preeclampsia (PE) ocurre en 5-8% de los embarazos, se caracteriza por hipertensión arterial y proteinuria que se diagnostica durante el embarazo y causa problemas, incluso la muerte, tanto en la madre como en el feto,<sup>10,11</sup> además de un vínculo con el cáncer por diversos factores que están presentes en la preeclampsia y en el cáncer. Los factores ambientales como la dieta (la deficiencia de folato), angiogénesis, trombosis y algunos genes comunes en la PE y en el cáncer, en los cuales la edad de la mujer o los cambios hormonales durante el embarazo y el desarrollo de la PE afectan estos cambios que influyen en la salud posterior de la mujer.<sup>5,10,11</sup>

La evidencia es que las mujeres embarazadas que desarrollan PE, particularmente severa o de inicio temprano, están en mayor riesgo de problemas cardiovasculares a lo largo de la vida en comparación con las mujeres embarazadas sanas. Las pacientes que desarrollan PE deben tener un estilo de vida saludable (pérdida de peso, hacer ejercicio y no fumar) y evaluación cardiovascular durante la atención médica. Existen pocos factores de riesgo (FR) de cardiopatías en mujeres y la PE aumenta el riesgo en éstas, similar a los efectos del tabaquismo; los cambios hormonales durante el embarazo y las condiciones como la PE afectan estos cambios e influyen en la salud posterior de la mujer. Se ha demostrado menor riesgo de CM en mujeres con preeclampsia, de 15 a 20% y el riesgo es menor si los embarazos son a término, asociado con factores específicos liberados de la placenta de mujeres con PE que inhiben el crecimiento de las células de CM, principalmente sFlt-1, proteína llamada factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que regula el crecimiento de las células beta y endoglin soluble, un coreceptor para el factor transformador de crecimiento (TGF). Estos factores placentarios liberados a la circulación sanguínea tienen propiedades anticancerígenas; la endoglin soluble inhibe el crecimiento celular mediante la reducción de la señalización de la vía TGF, un factor importante en el desarrollo del CM y su progresión. El riesgo de CM después de la PE varía según el sexo del recién nacido (RN);

se reduce aún más si es varón (riesgos relativos de 0.79 frente a 0.94). Si el embarazo con PE termina en parto prematuro, la reducción del riesgo a partir del nacimiento de un hijo o hija aumenta cuatro veces; el efecto de la PE se atribuye más a factores asociados con el embarazo en particular que a un rasgo biológico subyacente de la madre. Independientemente del riesgo reducido, debe realizarse la autoexploración mamaria mensual y mamografías regulares.<sup>3-5,26</sup>

### **Carcinogénesis, preeclampsia y cáncer de mama**

La obesidad y los factores metabólicos maternos pueden tener un papel importante en la preeclampsia (PE) y en el cáncer;<sup>1</sup> la multiparidad se asocia con un aumento notablemente similar de 30% en el riesgo de cáncer de mama (CM) en comparación con las mujeres nulíparas. Las características biológicas en la PE no son únicas de este trastorno, existen en embarazos normales a un nivel inferior. La inflamación materna de bajo grado está presente en todos los embarazos y sólo es más pronunciada en la PE. Una respuesta inflamatoria excesiva, las citoquinas y la activación del complemento como parte de una reacción inflamatoria parecida a la célula T (Th1) a expensas de los fenómenos Th2 es una vía común de la PE.<sup>27</sup>

Los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular como el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular soluble 1 (sVEGFR-1 o sFlt1) son producidos por la placenta con un aumento progresivo del primer al tercer trimestre del embarazo normal,<sup>28</sup> pero la hipoxia placentaria (en sinergia con una reacción inflamatoria excesiva) estimula una producción mucho más temprana y excesiva de sFlt1 que enlaza y desactiva el VEGF circulante ocasionando el surgimiento clínico final de la preeclampsia. Los factores angiogénicos circulantes maternos medidos en el parto reflejan la presión arterial materna, aumentando desde la mitad hasta el final del embarazo no complicado y en embarazos hipertensivos se equilibran los factores circulantes antiangiogénicos/angiogénicos. La variación de la presión durante el embarazo es continuo desde el rango normal hasta la PE.<sup>20</sup>

La reacción inflamatoria tipo Th1 y un perfil antiangiogénico se asocian con una protección y mejor pronóstico contra el CM,<sup>29</sup> que es el predictor más fuerte de los buenos resultados en CM. La adquisición de una «firma genética» propicia un aumento de Th1/respuesta citotóxica de linfocitos T a expensas de la inmunidad humoral dirigida por Th2. Se evidenciaron niveles significativamente más altos del factor de crecimiento placentario (PIGF)

y VEGF en el tejido tumoral<sup>30</sup> asociados con recidiva, metástasis y mortalidad de los pacientes, mientras que la terapia prometedora con el anticuerpo monoclonal dirigido bevacizumab actúa como un agente anti-VEGF<sup>25,31,32</sup> (con posibles efectos adversos graves, entre los cuales la hipertensión). El perfil inflamatorio y antiangiogénico tipo Th1 observado en pacientes hipertensas o con PE podría ser un marcador para una mejor respuesta inmunitaria y antiangiogénica a las lesiones mamarias posteriores en mujeres con trastornos hipertensivos durante el embarazo.

### **RESULTADOS**

De los reportes publicados la preeclampsia (PE) se asoció inversamente con el cáncer de mama (CM), la razón de riesgo u odds ratio (OR = 0.7, intervalo de confianza (IC) de 95%: 0.5, 1.0); la asociación fue aún más importante en mujeres con múltiples episodios de preeclampsia (OR = 0.3, 95% IC: 0.1, 0.9). La reducción del riesgo fue más pronunciada en postmenopáusicas.<sup>16-18</sup>

Los estudios sobre la asociación de las enfermedades hipertensivas en el embarazo, preeclampsia (PE)/eclampsia e hipertensión inducida por el embarazo (HIP) con la incidencia de CM evaluaron la asociación con el primer embarazo de la mujer. Se investigó si la PE/HIP en cualquier embarazo se asociaba con el riesgo de CM, si la asociación varía según el estado de la menopausia ( $>$  o  $<$  50 años de edad) al momento del diagnóstico, podría modificarse la asociación de PE/HIP en el primer embarazo por la duración del embarazo, el sexo y el peso al nacer del recién nacido (RN), el papel del parto prematuro en la asociación de PE/HIP con riesgo de CM, la edad materna, paridad y el estado civil al primer nacimiento (casada o soltera). El tiempo mediano de seguimiento fue de 20.4 años y la edad media al momento del diagnóstico fue de 49 años. Las mujeres con PE/HIP que en su primer embarazo eran mayores en el primer parto tuvieron embarazos de menor duración, sus hijos fueron más pequeños y hubo mayor proporción de hijos varones después de PE/HIP en comparación con la normales.<sup>33</sup>

Algunos reportes de mujeres con enfermedad hipertensiva en su primer embarazo tenían 17% menos riesgo de CM que las mujeres con un primer embarazo normotensivo (HR 0.83, IC de 95%: 0.77, 0.90). El menor riesgo estuvo presente tanto en la hipertensión aislada (HR 0.78, IC de 95% 0.68, 0.89) como en el PE (HR 0.86; IC de 95%: 0.79; 0.94), caso similar en las mujeres con PE/HIP en el primer y segundo embarazo (HR 0.84; IC de 95%: 0.70; 1.01) y en las mujeres con PE/HIP en cualquier embarazo (HR 0.84; IC del 95%: 0.79; 0.89). Las asociaciones fue-



ron similares en el cáncer de mama diagnosticado antes y después de los 50 años y mayores en las mujeres de 60 años de edad. No hubo evidencia de una asociación más fuerte relacionada con la gravedad de la hipertensión como lo indica el nacimiento prematuro o el bajo peso al nacer de la descendencia y la asociación negativa se limitó a las mujeres que dieron a luz después de 37 semanas completas de embarazo (HR 0.81, 95% CI 0.75, 0.88). En general, las mujeres con PE/HIP en su primer embarazo tenían bajo riesgo de CM, independientemente de que su descendencia fuera masculina (HR 0.80, IC de 95%: 0.72, 0.88) o femenina (HR 0.88, IC de 95%: 0.79, 0.97) y no hubo una clara diferencia de riesgo por sexo progenitor entre las mujeres que dieron a luz después de 37 semanas. Entre las mujeres con un primer parto prematuro, la reducción del riesgo de CM asociado con PE/HIP se restringió a las mujeres con descendencia masculina. El riesgo se redujo con el aumento de la duración del primer embarazo y la asociación inversa fue más pronunciada entre las mujeres con PE/HIP que entre las mujeres normotensas; la reducción de la razón de riesgo u odds ratio (OR) en la asociación entre la PE y el riesgo de CM fue más pronunciada entre las mujeres diagnosticadas con CM postmenopáusico (en mujeres postmenopáusicas, OR ajustado multivariado OR 0.63, IC del 95%: 0.41, 0.98, en mujeres premenopáusicas, OR = 0.99, IC de 95%: 0.52, 1.88). Las diferencias por estado menopáusico fueron mucho más sutiles en la hipertensión relacionada con el embarazo (en mujeres postmenopáusicas, OR = 0.78, IC del 95%: 0.51, 1.19, en mujeres premenopáusicas, OR = 0.89, IC del 95%: 0.51, 1.56). La duración del embarazo  $\geq$  37 semanas, OR = 0.72, IC del 95%: 0.54, 0.96 en la duración gestacional < 37 semanas, 0.37, 1.36).<sup>16-18, 29-33</sup>

## DISCUSIÓN

Los estudios informan que se observa una reducción de 20-30% de razón de riesgo u odds ratio (OR) en la asociación de hipertensión relacionada con el embarazo o preeclampsia y el riesgo de cáncer de mama apoyado en investigaciones. La asociación es más fuerte en preeclámpicas con respecto a las mujeres que nunca habían experimentado preeclampsia.<sup>13,14,17,18</sup> Las mujeres con preeclampsia experimentan niveles más bajos de estrógeno y factor de crecimiento similar a la insulina I y los niveles mayores circulantes de andrógenos,  $\alpha$ -fetoproteína y gonadotropina coriónica explican las asociaciones epidemiológicas inversas entre PE y el riesgo de CM.<sup>13,21,23,34-40</sup> Algunos estudios tienen sesgos de selección, incluyen la edad en el primer parto, el índice de masa corporal, la paridad, tabaquismo, me-

nopausia, edad de la menarquia, antecedentes familiares de cáncer de mama, etnia y educación.<sup>14</sup> Sin embargo, mujeres con enfermedades hipertensivas en el embarazo como PE/HIP se asociaron con menor riesgo de CM,<sup>15-17</sup> similar en el primer embarazo, en cualquier embarazo, PE/HIP recurrente y en cáncer de mama diagnosticado antes y después de los 50 años de edad. El menor riesgo se observó en las mujeres que desarrollaron PE/HIP y tuvieron un parto a término o postérmino o un niño de peso promedio al nacer. La mayoría de los estudios informó menor riesgo moderado<sup>13,14,18,41,42</sup> e independientemente de que traten de PE/HIP, son retrospectivos, excepto uno;<sup>42</sup> algunos se basan en la información por parte de la paciente<sup>14,22,41</sup> en registros de expedientes hospitalarios<sup>13,18,42-45</sup> con riesgo de cáncer de mama. En un estudio prospectivo<sup>19</sup> y retrospectivo los investigadores informaron mayor riesgo de CM asociado con preeclampsia y enfermedad hipertensiva en el embarazo, respectivamente. Las razones de la divergencia en los resultados está relacionada con el tamaño del estudio, definición de la exposición, falta de ajuste por posibles factores de confusión, factores genéticos o la modificación por factores no medidos o desconocidos. Los diagnósticos de CM se basaron en informes histopatológicos en 99.9%; el índice de masa corporal podría haber confundido la asociación de condiciones hipertensivas en el embarazo con el riesgo de CM.<sup>4</sup> El sobrepeso y obesidad (el cáncer en la mujer) se asocian con mayor riesgo de desarrollar enfermedades hipertensivas durante el embarazo<sup>12</sup> y un alto índice de masa corporal durante los años reproductivos se asocia con menor riesgo de CM premenopáusico.<sup>46</sup> En el caso de las mujeres postmenopáusicas, el sobrepeso generalmente se asocia con mayor riesgo, aunque existen indicios de que el sobrepeso a una edad temprana puede estar asociado con un riesgo moderadamente reducido de CM postmenopáusico.<sup>24</sup> Se observó una reducción similar en el riesgo antes y después de los 50 años de edad, lo que puede sugerir que la asociación no puede atribuirse plenamente a la confusión por sobrepeso; el ajuste en el índice de masa corporal puede atenuar la asociación de las enfermedades hipertensivas en el embarazo con el riesgo de CM entre las mujeres premenopáusicas, pero no en las mujeres postmenopáusicas.<sup>22</sup> En la mayoría de los estudios que han sido capaces de evaluar la posible confusión por índice de masa corporal, las estimaciones se han mantenido sin cambios después del ajuste.<sup>14,23,44,47</sup> Otros factores como la resistencia a la insulina y diabetes mellitus que están fuertemente relacionados con el riesgo de preeclampsia,<sup>1,48,49</sup> también están relacionados con el riesgo de CM.

Los criterios diagnósticos de la preeclampsia han cambiado con el tiempo y todavía se discuten;<sup>3</sup> con respecto



al diagnóstico del CM y su efecto en el futuro podría llegar a estimaciones conservadoras; cuando se usa 50 años de edad como indicador de la menopausia, pero la reducción de los riesgos es similar en mujeres de 60 años o más, sugieren que no es probable que la condición de la menopausia modifique la asociación. Debido a la inducción del trabajo de parto en las mujeres con enfermedad hipertensiva grave, la duración del embarazo puede considerarse como una variable intermedia de sesgo,<sup>50</sup> la duración del embarazo no está fuertemente relacionada con el riesgo de CM y el sesgo sería insignificante.

Existe una asociación inversa de la paridad con el riesgo de CM, cada embarazo adicional confiere protección adicional por efecto atribuido a la exposición repetida a hormonas del embarazo.<sup>8</sup> Si las enfermedades hipertensivas del embarazo influyen en el riesgo de CM a través de eventos específicos del embarazo como la alteración del medio hormonal en comparación con el de los embarazos normotensos,<sup>21,47</sup> las mujeres que experimentan más de un embarazo con hipertensión están en menor riesgo; aunque la enfermedad hipertensiva recurrente en el embarazo no sea particularmente intensa,<sup>22</sup> la asociación por sexo de la progenie es más débil.<sup>16</sup> En la PE, la duración del embarazo tiende a ser mayor si el feto es masculino.<sup>15-17</sup> La asociación inversa de la duración del primer embarazo con el riesgo de CM se ha atribuido a mayor diferenciación del tejido mamario en mujeres con más exposición a las hormonas del embarazo.<sup>4,5,22</sup> El efecto del tiempo transcurrido desde el embarazo hasta la notificación de estas condiciones en comparación con los porcentajes totales reportados por edad de referencia fue de 7.2% en mujeres menores de 40 años a 8.4% en mujeres mayores de 70 años de edad. El porcentaje de mujeres que reportaron hipertensión relacionada con el embarazo fue más alto entre las mujeres menores de 40 años (13.4%) y disminuyó constantemente con la edad a 4.3% en mujeres mayores de 80 años de edad.

## CONCLUSIÓN

En general, la preeclampsia y la hipertensión relacionadas con el embarazo se asociaron con una disminución de 30% en el riesgo de cáncer de mama de acuerdo con la literatura existente. La asociación inversa entre la preeclampsia y el riesgo de cáncer de mama fue más pronunciada en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama postmenopáusico. Aunque la preeclampsia es relativamente poco frecuente, el estudio continuo de su biología y epidemiología promete revelar amplia información sobre el efecto de los mecanismos subyacentes del embarazo en la carcinogénesis mamaria.

## REFERENCIAS

1. Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Moreno-Eutimio MA, Acosta-Altamirano G, Tovar Rodriguez, JM. Metabolic syndrome in breast cancer. *Gland Surg* 2013; 2(2): 80-90.
2. Vargas HV, Ziad AH. Carcinogénesis. En: Vargas HV. Cáncer en la mujer. 1st ed. México: Alfil; 2011. pp. 59-76.
3. Trogstad L, Magnus P, Stoltenberg C. Pre-eclampsia: risk factors and causal models. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25(3): 329-42.
4. Nechuta S, Paneth N, Velie EM. Pregnancy characteristics and maternal breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *Cancer Causes Control* 2010; 21(7): 967-89.
5. Pacheco NL, Andersen AM, Kamper-Jørgensen M. Preeclampsia and breast cancer: the influence of birth characteristics. *Breast J* 2015; 24(5): 613-7.
6. Prebil LA, Eremian RR, Powell MJ, Jamshidian F, Kerlikowske K, Shepherd JA, First pregnancy events and future breast density: modification by age at first pregnancy and specific VEGF and IGF1R gene variants. *Cancer Causes Control* 2014; 25(7): 859-68.
7. Qiu L, Onoyama S, Low HP, Chang CI, Strohsnitter WC, Norwitz ER, et al. Effect of preeclampsia on umbilical cord blood stem cells in relation to breast cancer susceptibility in the offspring. *Carcinogenesis* 2015; 36: 94-8.
8. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15(1): 36-47.
9. Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14(4): 907-33.
10. Vargas-Hernandez VM, Acosta-Altamirano G, Moreno Eutimio MA. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012; 77(6): 471-6.
11. Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Acosta-Altamirano G, Tovar-Rodríguez JM, MorenoEutimio MA. Manejo de la Preeclampsia. *Rev Hosp Jua Mex* 2012; 79(2): 93-102.
12. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, Farnot U, Bergsjo P, Bakketeg L, Lumbiganon P, Campodonico L, Al-Mazrou Y, Lindheimer M, Kramer M. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(4): 921-31.
13. Polednak AP, Janerich DT. Characteristics of first pregnancy in relation to early breast cancer. A case-control study. *J Reprod Med* 1983; 28(5): 314-8.
14. Thompson WD, Jacobson HI, Negrini B, Janerich DT. Hypertension, pregnancy, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(20): 1571-4.
15. Vatten LJ, Skjaerven R. Offspring sex and pregnancy outcome by length of gestation. *Early Hum Dev* 2004; 76(1): 47-54.
16. Vatten LJ, Forman MR, Nilsen TI, Barrett JC, Romundstad PR. The negative association between pre-eclampsia and breast cancer risk may depend on the offspring's gender. *Br J Cancer* 2007; 96(9): 1436-1438.
17. Vatten LJ, Romundstad PR, Trichopoulos D, Skjaerven R. Pre-eclampsia in pregnancy and subsequent risk for breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 87(9): 971-3.
18. Innes KE, Byers TE. First pregnancy characteristics and subsequent breast cancer risk among young women. *Int J Cancer* 2004; 112(2): 306-31.



19. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Deutsch L, Perrin MC, Talamini R, et al. Selected medical conditions and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1997; 75(11): 1699-703.
20. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Deutsch L, Perrin MC, Kleinhau K, et al. Preeclampsia and subsequent risk of cancer: update from the Jerusalem Perinatal Study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(1): 63.e1-5.
21. Innes KE, Byers TE. Preeclampsia and breast cancer risk. *Epidemiology* 1999; 10(6): 722-32.
22. Terry MB, Perrin M, Salafia CM, Zhang FF, Neugut AI, Teitelbaum SL, Britton J, Gammon MD. Preeclampsia, pregnancy-related hypertension, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007; 165(9): 1007-14.
23. Troisi R, Innes KE, Roberts JM, Hoover RN. Preeclampsia and maternal breast cancer risk by offspring gender: do elevated androgen concentrations play a role? *Br J Cancer* 2007; 97(5): 688-90.
24. Baer HJ, Tworoger SS, Hankinson SE, Willett WC. Body fatness at young ages and risk of breast cancer throughout life. *Am J Epidemiol* 2010; 171(11): 1183-94.
25. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA* 2000; 283: 2008-12.
26. Carbillon L. Hypertensive diseases in pregnancy and subsequent lower risk of breast cancer: the common immune and antiangiogenic profile. *Br J Cancer* 2012; 107(11): 1915-6.
27. Boij R, Svensson J, Nilsson-Ekdahl K, Sandholm K, Lindahl TL, Palonek E, et al. Biomarkers of coagulation, inflammation, and angiogenesis are independently associated with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2012; 68: 258-70.
28. Palm M, Basu S, Larsson A, Wernerus L, Åkerud H, Axelsson O. A longitudinal study of plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), placental growth factor (PIGF), sFlt1:PIGF ratio and vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 1244-51.
29. Kristensen VN, Vaske CJ, Ursini-Siegel J, Van Loo P, Nordgard SH, Sachidanandam R, et al. Integrated molecular profiles of invasive breast tumors and ductal carcinoma in situ (DCIS) reveal differential vascular and interleukin signalling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 2802-7.
30. Maae E, Olsen DA, Steffensen KD, Jakobsen EH, Brandlund I, Sørensen FB, et al. Prognostic impact of placenta growth factor and vascular endothelial growth factor A in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 133: 257-65.
31. Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Robidoux A, Atkins JN, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 310-20.
32. Nielsen DL, Andersson M, Andersen JL, Kamby C. Antiangiogenic therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12: 209.
33. Opdahl S, Romundstad PR, Alsaker K, Vatten LJ. Hypertensive diseases in pregnancy and breast cancer risk. *British Journal of Cancer* 2012; 107: 176-82.
34. Halhali A, Tovar AR, Torres N, Bourges H, Garabedian M, Larrea F. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(5): 1828-33.
35. Ingec M, Gursoy HG, Yildiz L, Kumtepe Y, Kadanali S. Serum levels of insulin, IGF-1, and IGFBP-1 in pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84(3): 214-19.
36. Altinkaynak K, Aksoy H Hü, Bakan E, Kumtepe Y. Serum IGF-I and IGFBP-3 in healthy pregnancies and patients with preeclampsia. *Clin Biochem* 2003; 36(3): 221-3.
37. Davidson EJ, Riley SC, Roberts SA, Shearing CH, Groome NP, Martin CW. Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of pre-eclampsia. *BJOG* 2003; 110(1): 46-52.
38. Richardson BE, Hulka BS, Peck JL, Hughes CL, van den Berg BJ, Christianson RE, et al. Levels of maternal serum alpha-fetoprotein (AFP) in pregnant women and subsequent breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1998; 148(8): 719-27.
39. Miller NR, Garry D, Cohen HW, Figueira R. Serum androgen markers in preeclampsia. *J Reprod Med* 2003; 48(4): 225-9.
40. Hübinette A, Lichtenstein P, Brismar K, Vatten L, Jacobsen G, Ekbom A, et al. Serum insulin-like growth factors in normal pregnancy and in pregnancies complicated by preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(11): 1004-9.
41. Troisi R, Weiss HA, Hoover RN, Potischman N, Swanson CA, Brogan DR, et al. Pregnancy characteristics and maternal risk of breast cancer. *Epidemiology* 1998; 9(6): 641-47.
42. Cohn BA, Cirillo PM, Christianson RE, van den Berg BJ, Siiteri PK. Placental characteristics and reduced risk of maternal breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(15): 1133-40.
43. Cnattingius S, Torrang A, Ekbom A, Granath F, Petersson G, Lambe M. Pregnancy characteristics and maternal risk of breast cancer. *JAMA* 2005; 294(19): 2474-80.
44. Ma H, Henderson KD, Sullivan-Halley J, Duan L, Marshall SF, Ursin G, et al. Pregnancy-related factors and the risk of breast carcinoma in situ and invasive breast cancer among postmenopausal women in the California Teachers Study cohort. *Breast Cancer Res* 2010; 12(3): 35.
45. Mogren I, Stenlund H, Hogberg U. Long-term impact of reproductive factors on the risk of cervical, endometrial, ovarian and breast cancer. *Acta Oncol* 2001; 40(7): 849-54.
46. Friedenreich CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10(1): 15-32.
47. Tamimi R, Lagiou P, Vatten LJ, Mucci L, Trichopoulos D, Hellerstein S, et al. Pregnancy hormones, pre-eclampsia, and implications for breast cancer risk in the offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(7): 647-50.
48. Bjorge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, Manjer J, et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(7): 1737-45.
49. Sohlberg S, Stephansson O, Cnattingius S, Wikström AK. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2012; 25(1): 120-5.
50. Cole SR, Hernan MA. Fallibility in estimating direct effects. *Int J Epidemiol* 2002; 31(1): 163-5.

**Solicitud de sobretiros:**

Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández  
Insurgentes Sur Núm. 605-1403,  
Col. Nápoles, Alcaldía Benito Juárez,  
C.P. 03810, Ciudad de México.  
Tel: 55746647 Cel 55 52179782  
Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx