

CAPÍTULO III

ESTRÉS Y EMBARAZO

Julián A. Herrera, M.D.

La gestación anuncia la inminencia de nuevos acontecimientos que se suceden a lo largo de la misma, hasta terminar en el parto y en el nacimiento del hijo. No cabe duda de que el estrés del embarazo es debido, en gran parte, al presagio inminente del parto. Pero hay otros sucesos que son predecibles en cuanto se sabe que van a ocurrir, pero cuyo resultado no es seguro. Esos sucesos ocurren a intervalos breves e, incluso, se acumulan al final.

Una gestación suele tener pequeñas exigencias y molestias que originan estrés por sí mismas. La experiencia del embarazo se acompaña de trastornos (náuseas, vértigo, cambio de apetito, etc.) que causan inquietud. El mismo aumento de peso y deformación corporal potencia el estrés. La gestación favorece esas microirritaciones, que Lazarus¹ considera tal vez más importantes que los acontecimientos mayores. La necesidad de acudir al médico o al servicio de salud, de sufrir exploraciones y pruebas, de obtener ciertos resultados incrementa la tensión crónica, sobre todo para la mujer que trabaja o tiene otros hijos pequeños.

Pero es indudable que la capacidad del acontecimiento embarazo para causar estrés se debe a su doble aspecto como desafío y como amenaza, ya que la gestación implica una tarea de desarrollo psicosocial, o más exactamente una sucesión de tareas u objetivos. Se trata de tareas difíciles y comprometedoras, cada vez más exigentes. Pero simultáneamente hay

importantes descargas físicas y una concreta amenaza de daño, incluso de muerte, con seguridad de dolor, no sólo para la mujer sino también para el feto. La mujer es consciente de ello y experimenta preocupación y miedo. Muchas veces estos estresores prenatales se convierten en factores de riesgo para enfermedad materna y perinatal que aumentan la visita a la consulta prenatal por síntomas vagos o mal definidos o con alta frecuencia motivados por actividad uterina o sintomatología asociada a una diabetes gestacional². La depresión en el embarazo se ha asociado con parto prematuro e hipertensión gestacional³ puesto que la depresión está asociada con altos niveles de hs-PCR (RR= 1.45 IC 95% 1.06-1.99)⁴, el embarazo normal cursa con un ligero grado de inflamación, y cuando hay síntomas depresivos hay un mayor grado de inflamación³. La proteína c reactiva es un marcador inespecífico de respuesta inflamatoria que se ha asociado con disfunción endotelial e hipertensión arterial inducida por el embarazo⁵.

Tradicionalmente el enfoque de riesgo de la embarazada con respecto a la morbilidad y mortalidad materna y perinatal se ha hecho exclusivamente con los factores de riesgo biológicos, a pesar de que los estudios epidemiológicos han mostrado que la identificación del riesgo obstétrico identifica únicamente hasta el 53% de mujeres y recién nacidos que finalmente terminaban complicados⁶. La razón de este valor predictivo bajo es que la prevalencia de la mortalidad materna y perinatal en la población general es baja, es decir, que no es un problema del instrumento para la identificación del riesgo sino un problema de tipo epidemiológico.

Desde la década de los años setenta se ha venido investigando y se ha demostrado que la interacción del riesgo biológico con el riesgo psicosocial incrementa la probabilidad de complicaciones. El estudio pionero fue el de Katherine Nuckolls, realizado en Estados Unidos, donde observó que las embarazadas con alto nivel de estrés sin un adecuado soporte social complicaba más del 90% de los embarazos, en contraste con aquellas embarazadas que a pesar de tener altos niveles de estrés éste era antagonizado por un adecuado soporte social reduciendo a 32% las complicaciones del embarazo⁷. En el mismo Estados Unidos, en un estudio nacional, Ramsey⁸ observó que el estrés durante el embarazo se asociaba con un menor peso promedio del recién nacido (343 g) y con el bajo peso al nacer (< 2.500 g). El estrés psicosocial se asoció a la mortalidad perinatal después de hacer un ajuste de variables de tipo biomédico mediante análisis de regresión⁹.

Nuestro grupo tiene amplia experiencia en esta área del conocimiento; comenzó actividades de investigación con estudios observacionales¹⁰⁻¹³, continuó con estudios experimentales moleculares¹⁴⁻¹⁷ y culminó con es-

tudios realizados en la comunidad de corte poblacional¹⁸⁻²⁰, con lo cual se ha corroborado localmente la importancia de evaluar la conexión entre los aspectos biológicos y psicosociales en el embarazo para la identificación del riesgo y lo importante de su respectiva intervención. Toda esta línea de investigación le ha dado toda la plausibilidad biológica a la evaluación e intervención biopsicosocial con validación externa internacional, ha permitido la generalización de los resultados apoyados en el enfoque de riesgo y de intervención biopsicosocial con reducción en la morbilidad y la mortalidad materna y perinatal no sólo en los estudios sino en la población.

En los estudios preliminares se evaluaron cuarenta y dos variables psicosociales, de las cuales solamente dos estaban relacionadas con la morbilidad materna del parto y del recién nacido: la ansiedad severa y la falta de soporte social¹⁰. Estas dos variables fueron las que de manera independiente observaron tener la mayor capacidad de incrementar los niveles de IL6²¹, proteína c reactiva²² y el factor de necrosis tumoral alfa²¹, que facilitaron inflamación y liberación de metaloproteinasa tipo II enzima que desnuda el endotelio vascular y produce disfunción endotelial, factor que está asociado con el desarrollo de la preeclampsia²³.

Esta interacción entre el riesgo obstétrico y el psicosocial sirvió para la creación del instrumento de riesgo biopsicosocial en 1991¹⁰, validado en América Latina en cuatro países (Argentina, Uruguay, Colombia y Honduras)^{11,12} y recientemente validado en dos países del Asia (China y Bangladesh)¹³. De manera interesante los resultados fueron comparables y similares en las diferentes poblaciones con respecto a morbilidad materna (sensibilidad 74.2%, versus 75.4, valor predictivo positivo 53.2 versus 48.2, Curva ROC con muy buen poder de predicción en las diferentes regiones). La ruptura prematura de membranas en todos los estudios no tuvo predicción ni para el riesgo obstétrico ni para el riesgo biopsicosocial. Creemos que el carácter multifactorial de la patología dificulta su predicción.

La explicación inmunológica y molecular de cómo el estrés interactúa con el riesgo biológico está a nivel de la depresión inmunológica celular¹⁴ y facilita que las infecciones sean más agresivas, complementada por el efecto de las citocinas liberadas por la inflamación con efecto del alto estrés y el bajo soporte social^{21,22}. Recientemente se ha determinado que el alto estrés y la ausencia de soporte social son variables independientes que incrementan la IL6²¹.

PREECLAMPSIA Y ESTRÉS

La preeclampsia es exclusiva de la gestación humana que tiene diferencias importantes con la gestación animal. Si bien a la preeclampsia no se le conoce la causa, en lo que sí hay consenso es que la enfermedad es multifactorial y sólo en una perspectiva multidisciplinaria puede ser entendida su posible causa, y obviamente en esta perspectiva puede aproximarse su prevención²³. En esta perspectiva podemos inferir que de las diferencias entre la gestación humana y animal hace que podamos identificar algunos de los factores asociados con su presentación.

Cuadro 3.1. Diferencias entre la gestación humana y la animal

Gestación humana	Gestación animal
Tiene actividad sexual: riesgo de infecciones	No hay actividad sexual
Puede estar asociada a estrés psicosocial	No hay estrés psicosocial
60% presentan enfermedad periodontal	No hay enfermedad periodontal
Suplemento de hierro	No hay suplemento de hierro
No hay actividad física	Hay actividad física

Los animales no tienen actividad sexual en la gestación lo cual aumenta el riesgo de infección urinaria e infección cérvico-vaginal, factores asociados con el riesgo de preeclampsia probablemente por la vía de estrés oxidativo²⁴; los animales no sufren de estrés psicosocial en la gestación, factor asociado con el desarrollo de preeclampsia²⁵, no sufren enfermedad periodontal, presente en más del 60% de las gestantes pobres²⁶ que dependiendo de su gravedad incrementa gradualmente los niveles de proteína c reactiva en mujeres que desarrollan preeclampsia²⁷, los animales no reciben suplementos de hierro (muy útil cuando hay déficit de hierro), pero cuando están saturados los depósitos su suplementación puede generar estrés oxidativo²⁸; todos los animales en la gestación tienen actividad física para poder sobrevivir, lo que no sucede con frecuencia en la gestación humana y es reconocida la actividad física como el principal estímulo para que haya una buena actividad antioxidante fisiológica^{29,30}.

Si miramos la gestación como un proceso interrelacionado, como decía Hipócrates con su frase célebre “que el todo es más que la suma de las

partes”, podremos entender en una visión sistémica cómo la interrelación de todos estos factores facilita el desarrollo de la preeclampsia en el ser humano. El estrés psicosocial, al tener deprimida la inmunidad celular y por tanto la capacidad de respuesta inmunológica tanto para bacterias intracelulares obligadas como para bacterias extracelulares por alteración de la respuesta de inmunidad humoral¹⁴, lleva a un desequilibrio inmunológico que es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de la enfermedad. Esta inmunodeficiencia, sumada a la fisiológica, produce agresividad de las infecciones que facilita la disfunción endotelial, característica de la preeclampsia.

Cuadro 3.2. Paralelo entre la aterosclerosis y la preeclampsia

Enfermedades multifactoriales
Con factores de riesgo comunes: Obesidad- resistencia a la insulina, dislipidemia, hiperhomocisteinemia
Cambios bioquímicos similares: Aumento de triglicéridos y LDL colesterol- disminución HDL colesterol
Disfunción endotelial

Desde la década de los años ochenta nuestro grupo postuló que el estrés estaba asociado con la preeclampsia¹⁰⁻¹², pero sólo hasta 2002 se demostró en estudios experimentales en animales cómo el estrés tiene un papel coadyuvante para el desarrollo de la enfermedad. Ratas gestantes de la especie Wistar sometidas a estrés desarrollaron de manera secuencial hipertrofia de las glándulas suprarrenales, hipertensión arterial, proteinuria y disfunción endotelial. Esto no sucedió en las ratas del grupo control no sometidas a estrés³¹. ¿Cómo se explica que una enfermedad que no se presenta en los animales se pueda reproducir por sometimiento a estrés agudo? No cabe duda del efecto deletéreo del estrés sobre la gestación humana, al menos a la luz de los postulados de Koch (base del método científico).

El estrés es muy frecuente en la adolescencia, especialmente por alteración en las relaciones familiares que se convierten en un punto clave para el establecimiento de nuevos enlaces sociales. Frecuentemente los embarazos en adolescentes no son planeados ni deseados en ese momento, lo que representa un evento totalmente inesperado para el cual no existe una preparación psicológica, social y económica, además de tener con-

secuencias poco saludables para las adolescentes, especialmente las más jóvenes, tales como intencionalidad alta de aborto, matrimonios tempranos o forzados, menor nivel de educación, con implicaciones económicas y en salud para el binomio madre-niño. Los eventos adversos en salud más frecuentes en el embarazo en adolescentes son el parto pretérmino, el bajo peso al nacer y la hipertensión arterial inducida por el embarazo³². En las adolescentes que desarrollan hipertensión arterial inducida por el embarazo se han identificado niveles de ansiedad significativamente más altos que en el grupo control de embarazadas normotensas³³. Las adolescentes embarazadas que desarrollan hipertensión arterial inducida por el embarazo tienen una percepción más desfavorable de su situación psicosocial demostrada en diferentes estudios^{34,35}.

El ambiente laboral como una fuente de estrés psicosocial ha sido documentado en varios estudios. Es de interés observar cómo la hipertensión arterial inducida por el embarazo es más frecuente en médicas residentes, cuando se espera que este grupo de profesionales de la salud estén más preparadas para afrontar la maternidad, pero precisamente este grupo, por su conocimiento más profundo de los riesgos de la misma maternidad, facilita temores y miedo inconsciente más profundos, lo que desencadena altos niveles de ansiedad en su embarazo³⁶. Las embarazadas con alto riesgo biopsicosocial, que incluye factores de riesgo obstétrico y psicosocial, observaron un riesgo relativo de 3.5 (IC 95% 1.7-6.8) para morbilidad materna y para preeclampsia de 8.5 (IC 95% 4.5-15.9) en estudios realizados en países de América Latina¹⁰⁻¹² y del Asia¹³. Este riesgo relativo de manera individual es mucho más alto con un intervalo de confianza significativo con respecto a los factores obstétricos individuales (primigrávida > 35 años RR= 2.38, primipaternidad RR=1.35, embarazo múltiple RR=2.10, obesidad RR=2.81, sobrepeso RR= 1.57, hipertensión arterial crónica RR= 1.99; diabetes gestacional RR=1.93, factor genético paterno RR=1.80).

Se acepta que para que exista la preeclampsia se necesita la presencia de la placenta³⁷, inicialmente hay una deficiente invasión del trofoblasto con una alteración de la remodelación de las arterias espiraladas, lo cual produce isquemia placentaria y estrés oxidativo³⁸. La inadecuada invasión del trofoblasto produce una alteración en la expresión del antígeno G leucocitario (HLA-G), lo cual interfiere con la actividad de las células asesinas de la decidua (NK cells). Estas células asesinas son muy abundantes en la decidua en las primeras fases del embarazo y juegan un papel importante en la producción de citocinas inmunorreguladoras y en la producción de

factores angiogénicos³⁸. Evidencia reciente sugiere que una inadecuada interacción entre los antígenos humanos leucocitarios G (HLA-G) y los receptores de la decidua de las células asesinas (NK cells) juegan un papel importante en el origen de la enfermedad^{38,39}. El segundo paso es el síndrome materno, en el cual hay una respuesta inflamatoria generalizada que incluye tanto los leucocitos como el endotelio³⁸. Los recién nacidos de mujeres embarazadas que tuvieron preeclampsia tienen disminuida la inmunidad celular (linfocitos T, CD4 y células asesinas) comparada con los recién nacidos provenientes de mujeres normotensas, posiblemente por altos niveles de estrés en su embarazo por presencia de la enfermedad⁴⁰. Es importante resaltar que el estrés deprime gravemente la actividad de las células asesinas y hay evidencia reciente que demuestra cómo el estrés puede afectar la implantación por este mecanismo⁴¹. Por su parte el estrés en mujeres embarazadas también deprime la inmunidad celular¹⁴.

PARTO PREMATURO Y ESTRÉS

La ansiedad, el estrés^{42,43} y el ambiente laboral adverso⁴⁴ se han asociado con el parto prematuro. Existen estudios que implican la desregulación del sistema endocrino e inmune asociado a altos niveles de estrés durante el embarazo en mujeres que presentan parto prematuro²¹. Las infecciones son un factor disparador del parto prematuro y las citocinas producidas como parte del proceso inflamatorio propio de ellas juegan un papel importante en la etiopatogenia del parto prematuro⁴⁵ porque las citocinas producidas por las células del sistema inmune durante el estrés e infecciones, están involucradas en el mantenimiento del embarazo y el parto⁴⁶. El factor de necrosis tumoral α liberado en respuesta a infección viral y bacteriana cursa con altos niveles en infecciones del último trimestre del embarazo y en embarazadas que terminan con parto prematuro⁴⁷. La prematuridad se presenta muy raramente en los animales como un mecanismo de conservación; sin embargo, se ha demostrado experimentalmente que la inoculación de citocinas, específicamente TNF α , produce parto prematuro⁴⁸.

La interacción del riesgo obstétrico y psicosocial validado en el instrumento de riesgo biopsicosocial prenatal cuando tiene un puntaje alto (≥ 3 puntos) se aumenta en más de tres veces la probabilidad de identificación de mujeres embarazadas que van a desarrollar parto prematuro¹⁰⁻¹², lo cual se explica por dos mecanismos:

1. El estrés psicosocial severo libera catecolaminas tipo adrenalina y noradrenalina, las cuales van a estimular directamente los receptores alfa del útero, aumentando la contractilidad uterina⁴⁹.
2. El estrés psicosocial severo libera catecolaminas, las cuales se unen a receptores específicos en los linfocitos T y disminuyen la respuesta de inmunidad celular en la paciente embarazada¹⁴ y, de esta manera, facilitan la agresividad de las infecciones maternas. Por esta razón a las pacientes con alto riesgo biopsicosocial y factores de riesgo para parto prematuro se les debe realizar, en el control prenatal, tamizaje en búsqueda de infección urinaria, vaginal y periodontal.

La ansiedad, más que la depresión u otros estados psicológicos, activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el sistema nervioso simpático, lo que resulta en alteraciones neuroendocrinas. La alta ansiedad materna aumenta los niveles de hormona liberadora de corticotropina (CRH) desde el segundo trimestre del embarazo (semana 18 a 20) hasta el tercer trimestre (semana 28 a 30) e incrementa el riesgo de parto prematuro ya que la CRH interactúa con la oxitocina y la prostaglandina, que elevan la actividad uterina⁵⁰.

DIABETES GESTACIONAL Y ESTRÉS

La diabetes gestacional es la expresión clínica de una predisposición genética que se hace en la segunda mitad del embarazo cuando la resistencia periférica a la insulina es mayor. La ansiedad, el estrés y el ambiente laboral adverso facilitan esta expresión clínica. Tradicionalmente los factores de riesgo obstétricos han sido utilizados para la predicción e identificación temprana de esta enfermedad. Sin embargo, el uso de estos factores de riesgo obstétricos de manera exclusiva identifica a menos del 60% de mujeres que terminan desarrollando diabetes gestacional⁵¹. El alto riesgo biopsicosocial¹⁰⁻¹², caracterizado por la sumatoria de factores de riesgo obstétricos y psicosociales, aumenta la probabilidad de identificar mujeres embarazadas con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

Los mecanismos propuestos para explicar por qué el alto riesgo biopsicosocial es un buen predictor de diabetes gestacional han sido:

1. El estrés psicosocial al aumentar las catecolaminas que son glucogenolíticas aumenta la probabilidad de presentar intolerancia a los carbohidratos o hiperglicemia.

2. El estrés psicosocial severo incrementa los niveles de cortisol, glucocorticoide que no sólo aumenta el riesgo de intolerancia a los carbohidratos, sino que altera la respuesta inmune.
3. El estrés psicosocial agudo aumenta más la resistencia periférica fisiológica a la insulina.

Por las anteriores razones, si el instrumento del modelo biopsicosocial identifica a una paciente con alto riesgo biopsicosocial o existe un solo factor de riesgo para la diabetes gestacional, inmediatamente se debe hacer tamizaje específico para esta enfermedad trazadora, que se solicitará según la edad gestacional. El riesgo biopsicosocial prenatal usado de manera conjunta con los factores de riesgos obstétricos tradicionales incrementa significativamente la sensibilidad y el valor predictivo en el tamizaje para mujeres embarazadas con diabetes gestacional¹⁰⁻¹².

MODELO BIOPSIICOSOCIAL PARA LA REDUCCIÓN DE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD MATERNA Y PERINATAL EN COLOMBIA

El modelo biopsicosocial es una metodología creada por investigación para hacer una identificación de los riesgos de la embarazada en los aspectos obstétricos y psicosociales (ansiedad aguda y falta de apoyo social) para definir el alto riesgo, con un componente adicional, y es que al alto riesgo se le coloca no solamente el nombre sino un apellido en el sentido de hacia dónde está orientado el riesgo: preeclampsia, parto prematuro, diabetes gestacional, bajo peso al nacer. De acuerdo con la morbilidad trazadora identificada, el equipo de salud interviene integralmente los riesgos encontrados (obstétricos o psicosociales). En el estudio piloto realizado entre 1995 y 1996 se estudiaron 15.432 embarazadas pobres del régimen vinculado y subsidiado en salud en siete departamentos del occidente de Colombia^{18, 52}. Desde 1998 hasta 2008 fueron analizadas en un estudio observacional comparativo de cohortes. En el primer estudio observacional descriptivo se advirtió una muy baja tasa de mortalidad materna (34.2×10^5 nacidos vivos) y en el segundo estudio una reducción significativa de la mortalidad materna específica por preeclampsia, eclampsia, síndrome de Hellp en un 57%, lo cual justificó una reducción en la mortalidad materna general. En este último estudio las características sociodemográficas y la adscripción al sistema de seguridad social eran comparables.

Es clara la interrelación entre la madre y el feto, no sólo en aspectos biológicos sino psicosociales, cómo la integración de los riesgos biológicos con los psicosociales potencian la probabilidad de identificar a las embarazadas con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad materna y fetal. Es evidente, y apoyados en la psiconeuroinmunología, cómo la identificación integral de los riesgos en la madre y su intervención es importante tanto para la salud de la madre como para la del recién nacido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lazarus LS, Folkman S. Estrés y procesos cognitivos. Barcelona, Martínez Roca, 1984.
2. Bloom T, Curry MA, Durham L. Abuse and psychosocial stress as factors in high utilization of medical services during pregnancy. *Issues Ment Health Nurs* 2007; 28(8):849-66.
3. Christian L, Iams J, Glaser R, Franco A, Kielcot-Glaser J. Depressive symptoms predict inflammation during pregnancy. 15th Annual meeting. The psychoneuroimmunology research society. Abstract Pp 34. Madison, WI, USA 2008.
4. Danese A, Moffit TE, Pariante C, Ambler A, Poulton R, Caspi A. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. 15th Annual meeting. The psychoneuroimmunology research society. Abstract Pp 35. Madison, WI, USA 2008.
5. Herrera JA, Parra B, Herrera E, Arce R, López- Jaramillo P, Contreras A. Periodontal disease severity is related to high levels of C-reactive protein in preeclampsia. *J Hypert* 2007 25(7):1459-1464.
6. Morrison I, Olson J. Perinatal mortality and antepartum high risk scoring. *Obstet Gynecol* 1979; 53_362-66.
7. Nuckolls KB, Kaplan BH, Cassel J. Psychosocial assets, life crisis and the prognosis of pregnancy. *Am J Epidemiol* 1972; 95:431-41.
8. Ramsey CH Jr, Abell TD, Baker LC. The relationship between family functioning, life events, family structure, and the outcome of pregnancy. *J Fam Pract* 1986; 22 (6): 521-25.
9. Schoeps D, Furquim de Almeida M, Alencar GP, Franca JR, Novaes HM, Franco de Siqueira AA et al. Risk factors for early neonatal mortality. *Rev Saude Publica* 2007; 41 (6):1031-22.
10. Herrera JA & Hurtado H, Cáceres D. Antepartum biopsychosocial risk and perinatal outcome. *Fam Pract Res J* 1992; 12: 391-399.

11. Herrera JA, Alvarado JP & Restrepo W. Riesgo biopsicosocial prenatal y preeclampsia. *Atenc Primaria* 1995; 16:9,552-55.
12. Herrera JA Salmerón B., Hurtado H. The biopsychosocial risk assessment and the low birthweight. *Soc Sci Med* 1997; 44:8, 1107-14.
13. Herrera JA, Erscheng G, Shahabuddin AKM *et al.* Riesgo biopsicosocial en la predicción de las complicaciones maternas y perinatales en países asiáticos 2002-2003. *Colombia Med* 2006, 37 (1S): 1-8.
14. Herrera JA. Alvarado JP, Martínez JE. The psychosocial environment and the cellular immunity in the pregnant patient. *Stress Med* 1988; 4: 49-57.
15. Herrera JA, Shahabuddin AKM, Ersheng G , Wei Y, García R, López- Jaramillo P. Calcium plus linoleic acid therapy for pregnancy-induced hypertension. *Int J Obstet Gynecol* 2005. 91: 221-227.
16. Herrera JA, Arevalo-Herrera M, Shahabuddin AKM, Ersheng G , Herrera S, Garcia R, López-Jaramillo P. Calcium and conjugated linoleic acid reduces pregnancy-induced hypertension and decreases intracellular calcium in lymphocytes. *Am J Hypert* 2006; 19:381-87.
17. Herrera JA, Arévalo-Herrera M, Villegas A, Herrera S, Villalba M, Bromet A. Suplementación oral de calcio en adolescentes embarazadas de bajo nivel socioeconómico y su efecto en las concentraciones de calcio libre intracelular. *Colombia Med* 2006, 37 (S1): 9-15.
18. Herrera JA, Chaudhuri G., C, López-Jaramillo P. Is infection a major risk to preeclampsia? *Hypoth Med* 2001; 57: 3, 393-7.
19. Herrera JA, Cáceres D, Gracia B, Hurtado H. Aplicación de un modelo biopsicosocial para la reducción de la morbilidad y mortalidad materna y perinatal en Colombia, 1ª edición. Ministerio de Salud, Trazo Ltda., Bogotá, 1997.
20. Herrera JA, Cáceres D, Gracia B, Hurtado H. Aplicación de un modelo biopsicosocial para la reducción de la morbilidad y mortalidad materna y perinatal en Colombia, 2ª edición. Ministerio de Salud, Trazo Digital Editores, Bogotá, 2002.
21. Coussons-Read ME, Okun ML, Scmitt MP, Giese S. Prenatal stress alters cytokine levels in a manner that may endanger human pregnancy. *Psychosom Med* 2005; 67 (4):625-31.
22. Coussons-Read ME, Okun ML, Nettles CD. Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain Behav Imm* 2007; 21(3):343-50.
23. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1.200-04.

24. Ilekis JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child health and Human Development workshop. *Reprod Sci* 2007; 14(6): 508-23.
25. Bánhidly F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Pregnancy complications and birth outcomes of pregnant women with urinary tract infections and related drug treatments. *Scand J Infect Dis* 2007; 39 (5):390-7.
26. Haelterman E, Marcoux S, Croteau A, Dramaix M. Population-based study on occupational risk factors for preeclampsia and gestational hypertension. *Scand J Work Environm Health* 2007; 33(4): 304-17.
27. Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women: A case-control study. *J Periodont* 2006; 77:182-88.
28. Herrera JA, Parra B, Herrera E, Arce R, López- Jaramillo P, Contreras A. Periodontal disease severity is related to high levels of C-reactive protein in preeclampsia. *J Hypert* 2007 25(7):1459-1464.
29. Vaughan JE, Walsh SW. Oxidative stress reproduces placental abnormalities of preeclampsia. *Hypertens pregnancy* 2002; 21 (3): 295-23.
30. Simar D, Malatesta D, Badiou S, Dupuy AM, Caillaud C. Physical activity modulates heat shock protein-72 expression and limits oxidative damage accumulation in healthy elderly population aged 60 - 90 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(12): 1413-9.
31. Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress in pregnancy: a new Wistar rat model for human preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (3):544-50.
32. Lechuga Quiñónez AM, Salvador-Moysén J, Terrones GA, Martínez L. Estudio comparativo de estresores y apoyo psicosocial en adolescentes embarazadas en cinco ciudades de la república mexicana. *Ansiedad y Estrés* 2006; 12(1):31-43.
33. Terrones-González A, Salvador-Moysén J, Lechuga Quiñónez AM, Martínez L, Garvalena-Vásquez MJ, Nápoles-González C. Diferencias en ansiedad estado-rasgo entre adolescentes con hipertensión inducida por el embarazo y adolescentes embarazadas sanas. *Ansiedad y Estrés* 2003; 9(1):7-16.
34. Salvador-Moysén J, Martínez-López AM, Lechuga Quiñónez AM, Terrones-González A. Hipertensión inducida por el embarazo en adolescentes: un estudio multicéntrico. *Ansiedad y Estrés* 2005; 11 (1):17-25.
35. Salvador-Moysén J, Martínez-López Y, Lechuga Quiñónez A, Ruiz-Astorga R, Terrones-González A. Situación psicosocial de las adolescentes y toxemias del embarazo. *Sal Púb Mex* 2000; 42(2): 99-105.
36. Klebanoff M, Shiono P, Rhoads G. Outcomes of pregnancy in a national sample of resident physicians. *New Engl J Med* 1990; 323:1040-45.

37. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308:1592-4.
38. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. *Reprod Biomed Online* 2006; 13:680-6.
39. Chaouat G, Ledée-Bataille N, Dubanchet S. Immunological similarities between implantation and pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53:222-29.
40. Baker DA, Hameed C, Tejani N, Thomas J, Dattwyler R. Lymphocyte subsets in the neonates of preeclamptic mothers. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987; 14:107-9.
41. Eastabrook G, Hu Y, von Dadelszen P. The role of the natural killer cells in normal placentation and the pathogenesis of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30 (6): 467-76.
42. Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, Siega-Riz AM, MacMahon MJ, Buckens P. Maternal stress and preterm birth. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58:365-6.
43. Triche EW, Hossain N. Environment factors implicated in the causation of adverse pregnancy outcome. *Sem Perinat* 2007; 31(4): 240-2.
44. Biernacka C, Hnke W, Makowiec-Dravrowska T, Makowska Z, Sobala W. Occupation-related psychosocial factors in pregnancy and risk of preterm delivery. *Med Pr* 2007; 58 (3): 205-14.
45. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Muñoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. *Clin Perinat* 1995; 22:281-342.
46. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, TH1/TH2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 359-68.
47. Casey ML, Cox SM, Beutler B, Milewich L, MacDonald PC. Cachectin/tumor necrosis factor- α formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. *J Clin Invest* 1989; 83:340-6.
48. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, Sabo V, Athanassiadis AP. Intramniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 817-24.
49. Zuspan FF, Cibils LA, Pose SV. Myometrial and cardiovascular responses to alterations in plasma epinephrine and norepinephrine. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 84: 841-51.
50. Mancuso R, Dunkell Sc, Rini CM, Roesch SC, Hobel CJ. Maternal prenatal anxiety and corticotropin-releasing hormona associated with timing of delivery. *Psychosom Med* 2004; 66:762-9.
51. Ogonowski J, Miazgowski T, Homa K, Celewicz Z, Kuczynska M. Low predictive value of tradicional risk factors in identifying women at risk for gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 2007 Jul 2:1-6.

52. Herrera JA, Cáceres D, Gracia B. Aplicación de un Modelo Biopsicosocial para la Reducción de la Morbilidad y Mortalidad Materna y Perinatal en Colombia. Segunda Edición, Ed. Trazo Digital, Bogotá, 2002.