

EPIDEMIOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

RESUMEN

Información epidemiológica y evidencia clínica apoyan la tesis de que el embarazo representa un desafío metabólico para algunas mujeres, de tal manera que una leve hiperlipidemia subclínica llega a ser detectable clínicamente. La preeclampsia es la complicación médica más frecuente del embarazo. La mortalidad materna y perinatal en el Perú es alta. Se considera como factores asociados al desarrollo de preeclampsia, la primigravidez, cambio de pareja, preeclampsia previa o historia familiar de preeclampsia, edad materna joven o avanzada, índice de masa corporal aumentada, embarazo múltiple, diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, resistencia a la insulina, entre otros. Se revisa en el presente artículo dichos factores de riesgo asociados, así como algunos factores de protección.

PALABRAS CLAVE: Preeclampsia, epidemiología, mortalidad materna, mortalidad perinatal.

ABSTRACT

Epidemiological data and clinical evidence support the thesis that pregnancy represents a metabolic challenge for some women, so that a mild subclinical hyperlipidemia becomes clinically detectable. Preeclampsia represents the most frequent medical complication in pregnancy. Maternal and perinatal mortality is high in Peru. Preeclampsia associated factors include primigravity, paternity change, previous preeclampsia or family history of preeclampsia, young or advanced maternal age, increased body mass index, multiple pregnancy, diabetes mellitus, hyperhomocysteinemia, insulin resistance. We review the associated risk factors and protective factors.

KEY WORDS: Preeclampsia, epidemiology, maternal mortality, perinatal mortality.

INTRODUCCIÓN

Información epidemiológica y evidencia clínica apoyan la tesis de que el embarazo representa un desafío metabólico para aquellos individuos susceptibles a presentar desórdenes

metabólicos. Existen individuos genéticamente predispuestos a tener un metabolismo anormal de lípidos en el contexto de un embarazo⁽¹⁻⁴⁾. La hiperlipidemia asociada al embarazo altera la homeostasis lipídica, de tal manera que una leve hiperlipidemia subclínica llega a ser detectable clínicamente⁽¹⁾.

FRECUENCIA

La preeclampsia es la complicación médica más frecuente del embarazo, ha sido encontrada en 5 a 12% de los embarazos^(5,6). La incidencia de eclampsia varía entre 2 y 13% por partos⁽⁷⁻¹⁰⁾. En Carolina del Norte, Ananth⁽¹⁰⁾ (1995) describió una incidencia de preeclampsia de 3,6% y, en Suecia, Ostlund I⁽¹¹⁾ (2004) la encontró en 2,4% de los embarazos. En el Perú, los desórdenes hiperten-

Sixto E. Sánchez

Rev Per Ginecol Obstet. 2006;52(4):213-218

Médico Ginecoobstetra,
Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
Master en Public Health (MPH), Universidad de Washington.
Director de Epidemiología, Dirección de salud VI Lima Ciudad.
Profesor de Epidemiología, Investigación y Tesis en la
Escuela de Postgrado de la Universidad San Martín de Porres

sivos leves a severos han sido encontrados en 4,8%⁽¹²⁾, 5,36%⁽¹³⁾, 6,6%⁽¹⁴⁾, hasta 7,31%⁽¹⁵⁾, en gestantes que acuden a hospitales. La eclampsia ha sido hallada en 0,038%, 0,09%⁽¹⁶⁾ y hasta 0,8%⁽¹⁷⁾.

COMPLICACIONES

La preeclampsia es una de las condiciones más dañinas para la mujer embarazada y el feto. Es una importante causa de mortalidad materna⁽¹⁸⁻²⁰⁾. La mortalidad materna debida a preeclampsia es alta⁽¹⁸⁾, variando desde 29%⁽²¹⁾ hasta 144%⁽⁸⁾ y las principales causas son hemorragia posparto, desprendimiento prematuro de placenta, coagulopatía, insuficiencia renal, encefalopatía hipertensiva, hemorragia intracerebral, síndrome Hellp⁽²⁰⁾ y rotura de hematoma he-

pático. Del mismo modo, la mortalidad perinatal es alta^(9,10,22), variando desde 8,6 hasta 27,8%^(23,9) y las principales causas son prematuridad, restricción de crecimiento intrauterino⁽²⁴⁾ y peso bajo al nacer^(24,25,26). Rasmussen⁽²⁶⁾ describe que el retardo de crecimiento intrauterino se presenta básicamente si el parto se da antes del término. La tasa de mortalidad materna debida a eclampsia puede ser tan alta como 10%.

En el Perú, se ha publicado que la hipertensión inducida por el embarazo se encuentra entre las tres causas más importantes de mortalidad materna^(13,27,28). Se ha descrito que la mortalidad debida a preeclampsia representa 15,8% de todas la muertes maternas⁽¹³⁾. La mortalidad materna específica debida a preeclampsia ha sido descrita en el orden de 237/10,000 recién nacidos⁽¹²⁾. Pacheco⁽²⁹⁾ informó una mortalidad materna de 18,9%, cuando se acompañó con eclampsia.

Las tasas de muerte fetal y muerte neonatal son 22,2‰ y 34,1‰, respectivamente⁽⁹⁾. La mortalidad perinatal es alta, varía de 8,6 a 27,8%⁽⁹⁾ y sus principales causas son prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino y peso bajo al nacer⁽²⁵⁾.

En el Perú, la mortalidad perinatal ha sido hallada en 1% y 7% de los recién nacidos de madres con preeclampsia leve y severa, respectivamente⁽¹⁴⁾. Salvador y Madariague²⁹ encontraron una mortalidad fetal de 23,1‰ en fetos de madres preeclámpticas. Pacheco, en 1995²⁹, comunicó que la preeclampsia fue la tercera causa de muerte y fue responsable del 13% de la mortalidad fetal.

FACTORES DE RIESGO

En la literatura mundial, se ha identificado varios factores asociados al desarrollo de preeclampsia. Tabla 1.

A continuación, algunos hallazgos reportados.

Antecedentes de diabetes e hipertensión arterial

Sánchez⁽³⁷⁾ y colaboradores encontraron en Lima que, mujeres con antecedente de diabetes mellitus, en por lo menos uno de los padres, tuvieron 3,4 veces (IC95% 1,4 a 8,4) mayor probabilidad de presentar preeclampsia y que el antecedente de tener familiares con diabetes o con hipertensión arterial aumentó el OR a 4,6 (IC95% 0,9 a 23,0); sin embargo, esta diferencia no fue significativa, dada la pequeña cantidad de casos.

En un estudio poblacional realizado en Suecia⁽¹¹⁾, se encontró que la presencia de diabetes gestacional estuvo asociada al desarrollo de preeclampsia (OR 1,61; IC95% 1,39 a 1,86). Funai⁽³¹⁾ (2005), en su estudio de cohortes de 82,436 gestantes, encontró que la diabetes era un factor de riesgo bastante

importante para el desarrollo de preeclampsia (OR 5,64; IC95% 4,33 a 7,35).

En un estudio de 190 pacientes con preeclampsia y 373 controles, Qiu⁽⁴⁴⁾ (2003) halló que el riesgo de preeclampsia fue 1,9 si la madre era hipertensa, 1,8 si lo era el padre y 2,6 si fueron los dos. Las mujeres que tenían por lo menos uno de los padres y un hermano con hipertensión arterial, el riesgo de preeclampsia fue 4,7 (IC 95% 1,9 a 11,6).

Obesidad

En un estudio de cohortes prospectivo, en base comunitaria⁽⁴⁷⁾, 3 480 mujeres con obesidad mórbida, definida como un índice de masa corporal mayor de 40, fueron comparadas con mujeres de peso normal (IMC 19,8 a 26), encontrándose un riesgo alto de desarrollar preeclampsia (OR 4,82; IC95% 4,04 a 5,74). En un estudio de cohortes⁽⁴⁸⁾, comparando con mujeres con un IMC de 21 o menos, el OR ajustado para riesgo de preeclampsia se duplicó si hubo un IMC de 26 a 29,9 (OR 2,1, IC95% 1,4 a 3,4) y casi se triplicó si el IMC fue de 30 o más (OR 2,9; IC95% 1,6 a 5,3).

Peso de la madre al nacer

En un estudio de 181 casos de preeclampsia y 349 controles, Dempsey⁽⁴⁹⁾ encontró que el riesgo de preeclampsia disminuyó a medida que el peso materno al nacer aumentaba ($p = 0,01$). Después de ajustar para confusores, se vio que las mujeres con peso bajo al nacer (< 2 500 g) tenían 2,3 veces mayor riesgo de experimentar preeclampsia (IC95% 1,0 a 5,3), comparadas con las mujeres que pesaron entre 2 500 y 2 999 g al nacimiento. Los autores también encontraron un sinergismo con la obesi-

Tabla 1. Factores asociados al desarrollo de preeclampsia

- Primigravidez⁽³⁰⁻³²⁾
- Cambio de paternidad⁽³³⁾
- Preeclampsia previa^(32,34,35)
- Historia familiar de preeclampsia^(35,36,37)
- Raza negra^(32,38,39)
- Edad materna joven (< 20 años)⁽⁴⁰⁾
- Edad avanzada (> 35 años)^(31,41)
- Índice de masa corporal aumentada^(35,42)
- Falta de exposición al espermatozoides y fluido seminal, debido al uso de anticoncepción de barrera⁽⁴³⁾
- Embarazo múltiple⁽³¹⁾
- Diabetes mellitus^(31,44)
- Hiperhomocisteinemia⁽³⁴⁾
- Resistencia a la insulina⁽⁴⁵⁾
- Tabaquismo: efecto protector⁽⁴⁶⁾

dad. Las mujeres con sobrepeso y que habían pesado menos de 2 500 g al nacimiento tuvieron casi 4 veces mayor riesgo de preeclampsia (OR 3,8; IC95% 1,1 a 13,8).

En un estudio en base comunitaria de 2 180 casos con preeclampsia y 22 955 controles, en Nueva York⁽⁵⁰⁾, el riesgo de preeclampsia respecto al peso materno al nacer dibujó una forma de U, con el mayor riesgo para las que habían nacido con menos de 1,5 kg (OR 2,1; IC95% 1,1 a 3,9), asociación que se fortaleció aún más (p para tendencia < 0,0001), cuando se controló otros factores perinatales.

Antecedente familiar de preeclampsia

La preeclampsia fue más frecuente si la mujer nació de una madre o tenía una hermana que tuvo preeclampsia en alguno de los embarazos^(36,51-53).

Skjaerven⁽⁵⁴⁾, en 2005, en su estudio de registros básicos de 438 597 unidades madre-hijo y 286 945 unidades padre-hijo, en Noruega, entre 1967 y 2003, encontró: 1) que las hijas de mujeres que habían tenido preeclampsia durante el embarazo tenían un riesgo de preeclampsia mayor de dos veces (OR 2,2; IC95% 2,0 a 2,4); 2) que los hombres nacidos de un embarazo complicado con preeclampsia tuvieron un moderado aumento de riesgo de inducir un embarazo con preeclampsia (OR 1,5; IC95% 1,3 a 1,7); 3) que las hermanas de hombres o mujeres afectados y que nacieron de embarazos no complicados por preeclampsia, tuvieron también un incremento en el riesgo (OR 2,0; IC95% 1,7 a 2,3); y, 4) que los hombres y mujeres nacidos de embarazos complicados con preeclampsia tuvieron mayor probabili-

dad de inducir preeclampsia en sus propios embarazos (o de sus parejas) (OR 3,0; IC95% 2,4 a 3,7, para las madres, y OR 1,9; IC95% 1,4 a 2,5, para los padres). Los autores concluyen que los genes maternos y fetales del padre o la madre pueden inducir preeclampsia, que esta asociación es más fuerte con la madre que con el feto y que la asociación familiar predice preeclampsia más severa.

Antecedente de preeclampsia previa

La preeclampsia fue casi 9 veces más frecuente en mujeres que tuvieron un embarazo anterior complicado con preeclampsia⁽⁵⁵⁾. Mostello⁽⁵⁶⁾ (2002) encontró que el antecedente de un embarazo con preeclampsia confería mayor riesgo de preeclampsia en el segundo embarazo y que este riesgo era inversamente proporcional a la edad gestacional del primer embarazo: OR ajustado 15,0; (IC95% 6,3 a 35,4) si el primer embarazo alcanzó solo 20 a 33 semanas, OR ajustado 10,2 (IC95% 6,2 a 17,0) si fue de 33 a 36 semanas y OR ajustado 7,9 (IC95% 6,3 a 10,0) si fue de 37 a 45 semanas.

Factores inmunológicos

Se ha encontrado un aumento del ADN fetal en el plasma/suero de las gestantes con preeclampsia, en comparación con los controles, esto contribuiría en parte al desarrollo de preeclampsia⁽⁵⁷⁾.

Antecedente de infección a *C. pneumoniae*

Las mujeres con preeclampsia tuvieron una seroprevalencia de IgG a *C. pneumoniae* significativamente mayor que las mujeres sin preeclampsia. Estos datos preliminares sugieren una asociación específica entre esta infección y preeclampsia⁽⁵⁸⁾.

Dislipidemias

El aumento de ácidos grasos, triglicéridos, el aumento de LDL y la disminución del HDL están relacionados al desarrollo de preeclampsia⁽⁵⁹⁾. La hipertrigliceridemia está asociada a disfunción endotelial y con elevación de la presión arterial y proteinuria. Las lipoproteínas ricas en triglicéridos contribuirían en la fisiopatología de la preeclampsia⁽⁶⁰⁾.

Factores nutricionales

Se encontró un aumento significativo del riesgo de desarrollar preeclampsia ($p < 0,01$), ante la ingesta deficiente de leche⁶¹.

Los niveles de ácido ascórbico estuvieron significativamente reducidos durante los primeros meses del embarazo⁽⁶²⁾, en mujeres que desarrollaron preeclampsia. En mujeres que consumían diariamente menos de 85 mg de vitamina C (niveles debajo de lo recomendado), se observó un riesgo dos veces mayor de preeclampsia (OR 2,1; IC95% 1,1 a 3,9), que las que tenían mayor consumo⁶³. En este último estudio, se encontró que, en comparación con las mujeres en el cuartil más alto de consumo de vitamina C, las del cuartil más bajo (< 34,6 micromol/litro) experimentaron 3,8 veces mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia (IC95% 1,7 a 8,8). Los autores recomiendan que las autoridades de salud pública deben promocionar el consumo de frutas y vegetales ricos en vitamina C y otros antioxidantes, para reducir el riesgo de preeclampsia.

Factores genéticos

La presencia de polimorfismo del gen ACE I/D afectó el flujo uteroplacentario y del cordón umbilical y la recurrencia de efectos adversos del embarazo en mujeres

con historia de preeclampsia⁽⁶⁴⁾. El alelo T del gen TNF-alfa puede modificar el riesgo individual de preeclampsia, protegiendo contra el desarrollo de esta complicación⁽⁶⁵⁾. En un estudio hecho en Finlandia, se encontró que regiones en los cromosomas 2p25 ($P = 0,0007$) y 9p13 ($P = 0,0007$) tienen genes susceptibles para preeclampsia⁽⁶⁶⁾.

Ng (2003)⁽⁶⁶⁾ piensa que el ARNm fetal estaría incrementado en el plasma materno de la mujer con preeclampsia. Él concluye que el CHH ARNm representa un nuevo marcador molecular de preeclampsia. El ARN plasmático materno es independiente del género y polimorfismo y puede permitir la expresión de un gen no invasivo en un feto.

Riesgo de preeclampsia asociado al cambio de paternidad

En un estudio llevado a cabo en mujeres multíparas en Dinamarca⁽⁶⁷⁾, en 364 casos y 281 controles, la prevalencia de nueva paternidad fue significativamente mayor ($P < 0,0001$) entre las mujeres que desarrollaron preeclampsia y pacientes con Hellp: OR 8,6 (IC95% 3,1 a 23,5) y 10,9 (IC95% 3,7 a 32,3), respectivamente, en comparación con un grupo control de normotensas. Los autores concluyen que, las mujeres que cambiaron de compañero sexual deben ser consideradas como si fueran mujeres primigrávidas para los efectos de valoración de riesgo de desarrollar preeclampsia. Este resultado también fue encontrado por Saftlas⁽⁶⁸⁾ (2003), con lo que respecta a abortos. Los autores observaron que, los embarazos seguidos de un aborto del mismo compañero sexual estuvieron asociados a una reducción en el riesgo de preeclampsia (aOR 0,54; IC95% 0,31

a 0,97). Sin embargo, si el aborto previo fue de un compañero sexual diferente, existió el mismo riesgo de desarrollar preeclampsia, como cualquier primigrávida sin antecedente de aborto (aOR 1,03; IC95% 0,72 a 1,47). Por otro lado, Trogstad⁽⁶⁹⁾ (2001) encontró que el cambio de paternidad es un factor protector y aduce que el riesgo encontrado en otros estudios es debido al insuficiente control de la variable intervalo internatal.

Migraña y preeclampsia

Marcoux⁽⁷⁰⁾ (1992), encontró significativamente mayor prevalencia de migraña en gestantes complicadas con preeclampsia (16%) que en controles (8%): OR 2,44; IC95% 1,42 a 4,20).

FACTORES PROTECTORES

Antecedente de embarazos a término

En un estudio de cohortes prospectivo, basado en la comunidad de 140 773 partos, entre 1993 y 1999, en 49 hospitales en la parte norte y central de Alberta, Canadá⁽⁷¹⁾, se encontró que la incidencia de preeclampsia fue marcadamente menor en multíparas que habían tenido un parto a término (0,9%), comparado con la incidencia en primigrávidas (2,9%): OR 0,29 (IC95% 0,26 a 0,33). Los OR ajustados de preeclampsia para mujeres con 1, 2, 3 y 4 o más embarazos previos a término fueron 0,32 (IC95% 0,28 a 0,36), 0,27 (IC95% 0,22 a 0,34), 0,22 (IC95% 0,15 a 0,33) y 0,21 (IC95% 0,12 a 0,35), respectivamente. Los autores concluyen que la historia de embarazos a término (≥ 37 semanas) confiere una protección sustancial contra preeclampsia, en los embarazos subsecuentes.

Suplementos vitamínicos

El suplemento de antioxidantes (vitaminas C y E) en mujeres con riesgo de preeclampsia hizo que los índices metabólicos, los índices de disfunción placentaria y el estrés oxidativo llegaran a niveles encontrados en mujeres con riesgo bajo de preeclampsia⁽⁶²⁾.

Aspirina

En un estudio clínico de 3 294 primigrávidas aleatorizadas a aspirina 100 mg o placebo, no se encontró reducción en la incidencia de preeclampsia. Contrariamente, se observó una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas⁽⁷²⁾.

En un metaanálisis, en el cual se incluyó 14 estudios clínicos importantes, se encontró un efecto protector de la aspirina (OR: 0,79; IC95% 0,64 a 0,96), pero básicamente en mujeres con historia de preeclampsia anterior^(73,74). Un metaanálisis que incluyó 22 estudios encontró también un pequeño beneficio en el grupo de riesgo alto para desarrollar preeclampsia (RR 0,87; IC95% 0,79 a 0,96).

Actividad física

En un estudio caso-control que comparó 201 preeclámplicas y 383 normotensas, las mujeres que desarrollaron actividad física regular antes de las 20 semanas, comparadas con aquellas inactivas, tuvieron disminución del riesgo de preeclampsia en 35% (OR 0,65; IC95% 0,43 a 0,99). Las mujeres que desarrollaron actividades físicas más vigorosas (puntaje metabólico de 6 o más), tuvieron 54% de disminución del riesgo de desarrollar preeclampsia (IC95% 0,43 a 0,99). El subir las escaleras estuvo inversamente asociado

con el riesgo de preeclampsia (p para tendencia lineal 0,039). Los autores concluyeron que la actividad física regular, particularmente cuando se realiza durante el año previo al embarazo y durante estadios tempranos del embarazo, están asociados con una reducción del riesgo de preeclampsia⁽⁷⁴⁾.

PRONÓSTICO DE LAS MUJERES CON PREECLAMPSIA

RECURRENCIA DE LA PREECLAMPSIA

En un estudio realizado en Finlandia, se encontró una recurrencia de preeclampsia del 15% en gestantes que la presentaron en su primer embarazo. Se encontró también que si no se desarrollaba preeclampsia recurrente, no existía problemas con el peso fetal, distrés fetal o prematuridad; sin embargo, la tasa de cesáreas fue mayor⁽⁷⁶⁾.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Muchos factores de riesgo (y también protectores) lo son también de la enfermedad cardiocoronaria. Las mujeres con preeclampsia tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria posterior⁽⁷⁷⁾. En el estudio de Sattar y col, se encontró que las mujeres con preeclampsia tuvieron mayor presión diastólica ($p < 0,05$), mayores concentraciones de molécula 1 de adhesión de células endoteliales y molécula 1 (ICAM-1) de adhesión intercelular ($p < 0,03$) y mayores niveles de insulina ($p = 0,08$) en ayunas y hemoglobina glicosilada ($p = 0,004$)⁽⁷⁷⁾.

Usando un estudio de base comunitaria en Finlandia⁽⁷⁸⁾, donde se siguió 5 889 mujeres desde 1966, las mujeres que habían tenido un embarazo complicado con preeclampsia ($n = 49$), a los 31 años

de edad habían aumentado significativamente su presión arterial, en comparación con las mujeres que habían sido normotensas durante la gestación; esto persistió aún controlando la variable índice de masa corporal ($P < 0,023$). Estas mujeres también tuvieron mayor circunferencia de cintura, índice cintura/cadera, índice de masa corporal, niveles de insulina y el índice glucosa/insulina. Esta asociación permaneció aún controlando las variables edad gestacional y el peso de la mujer al momento del nacimiento.

Irgens⁽⁷⁹⁾ (2001) encontró que el riesgo de muerte por causas cardiovasculares en mujeres con preeclampsia y un embarazo pretérmino fue 8,12 veces mayor (IC95% 4,31 a 15,33). Los autores concluyeron que factores genéticos incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular y estarían relacionados también con la preeclampsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ma Y, Ooi TC, Liu MS, Zhang H, McPherson R, Edwards AL, Forsythe IJ, Frohlich J, Brunzell JD, Hayden MR. High frequency of mutations in the human lipoprotein lipase gene in pregnancy-induced chylomicronemia: possible association with apolipoprotein E2 isoform. *J Lipid Res.* 1994 Jun;35(6):1066-75.
2. Ziaei S, Bonab KM, Kazemnejad A. Serum lipid levels at 28-32 weeks gestation and hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy.* 2006;25(1):3-10.
3. Ray JG, Diamond P, Singh G, Bell CM. Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. *BJOG.* 2006;113(4):379-86.
4. Innes KE, Weitzel L, Laudenslager M. Altered metabolic profiles among older mothers with a history of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59(4):192-201.
5. Barron WM, Marshall DL. Hypertension: En: *Medical Disorders During Pregnancy.* Editorial Mosby. 1995.
6. Levy MT, Jacober SJ, Sowers JR. Hypertensive disorders of pregnancy in southwestern Navajo Indians. *Arch Intern Med.* 1994; 154:2181-3.
7. Obed SA, Wilson JB, Elkins IE. Eclampsia: 134 consecutive cases. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994;45(2):97-103.
8. Atodoro OO. Maternal mortality, a twelve year survey at the University of Ilorin Teaching Hospi-

- tal (UIITH) Ilorin, Nigeria. *Int J Gynaecol-Obstet.* 1987 Apr;25(2):93-8.
9. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom [see comments]. *BMJ.* 1994;309(6966):1395-400.
10. Ananth CV, Savitz DA, Bowes WA Jr. Hypertensive disorders of pregnancy and stillbirth in North Carolina, 1988 to 1991. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74(10):788-93.
11. Ostlund I, Haglund B, Hansson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113(1):12-6.
12. Ruiz J, Trelles J, Gonzales del Riego M. Enfermedad hipertensiva en el embarazo, riesgo materno. *Ginecol Obstet Perú.* 1985; 29(1).
13. Ludmir A. Hipertensión arterial durante el embarazo. *Rev Soc Per Hipertensión.* 1995; 1(2):64-71.
14. Alcántara R, Casiano S. Morbimortalidad perinatal en la preeclampsia. *Diagnóstico.* 1990;25(3-4):51-4.
15. Serrano J, y col. Toxemia gravídica: algunos aspectos epidemiológicos. Abstracto 110. VIII Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología, 1985.
16. Arauz G. Hipertensión arterial inducida por el embarazo en el Hospital de Tingo María. *Hipertensión.* 1996;2(1):24-9.
17. Távara L, Parra J, Chumbe O, y col. Repercusiones maternas y perinatales de la hipertensión inducida por el embarazo. *Ginecol Obstet Perú.*
18. Högberg U, Innala E, Sandstrom A. Maternal mortality in Sweden, 1980-1988. *Obstet Gynecol.* 1994;84(2):240-4.
19. Akpadza K, Kotor KT, Baeta S, Adama A, Hodonou AK. Maternal mortality at the Tokoin Lome University Hospital Center, from 1990 to 1992. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1994;89(2): 81-5.
20. Srp B, Velebil P, Kvasnicka J. Fetal complications in pre-eclampsia and eclampsia. *Ceska Gynecol.* 2002;67(6):365-71.
21. Konje JC, Obisesan KA, Odukoya OA, Ladipo OA. Presentation and management of eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 1992;38(1):31-5.
22. Furuhashi N, Suzuki M, Kono H, Tanaka M, Takahashi T, Hiruta M. Clinical background of preeclampsia in Japanese women. *Clin Exp Hypertens B.* 1982;1(4):505-10.
23. Pepe F, Cinquerrui G, Panella M, Pepe G, Panella P. A clinical and epidemiological study on eclampsia in the obstetrics and gynecology department of Catania in the years 1978-1983. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1985;12(3-4):55-7.
24. Xiao R, Sorensen TK, Williams MA, Luthy DA. Influence of pre-eclampsia on fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003; 13(3):157-62.
25. Lawoyin TO, Ani F. Epidemiologic aspects of pre-eclampsia in Saudi Arabia. *East Afr Med J.* 1996;73(6):404-6.
26. Rasmussen S, Irgens LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;101(3):575-83.
27. Mascaró P, Bachmann C. Mortalidad materna en el Hospital Maternidad de Lima. *Ginecol Obstet Perú.* 1985;19(1):33-7.
28. Acosta M, Cruz V, Loo F, et al. Mortalidad materna. Reto a la salud pública. *Ginecol Obstet Perú.* 1992;38:9-16.
29. Pacheco J. Concepto actual sobre el manejo de la hipertensión inducida por el embarazo. *Hipertensión.* 1995;1(3):110-7.
30. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Preeclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;92(2):131-40.

31. Funai EF, Paltiel OB, Malaspina D, Friedlander Y, Deutsch L, Harlap S. Risk factors for pre-eclampsia in nulliparous and parous women: the Jerusalem perinatal study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2005;19(1):59-68.
32. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA.* 1991;266(2):237-41.
33. Feeney JG, Scott JS. Pre-eclampsia and changed paternity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1980;11(1):35-8.
34. Sanchez SE, Zhang C, Rene Malinow M, Ware-Jauregui S, Larrabure G, Williams MA. Plasma folate, vitamin B12, and homocyst(e)ine concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Am J Epidemiol.* 2001;153(5):474-80.
35. Mahomed K, Williams MA, Woelk GB, Jenkins-Woelk L, Mudzamiri S, Madzime S, Sorensen TK. Risk factors for preeclampsia-eclampsia among Zimbabwean women: recurrence risk and familial tendency towards hypertension. *J Obstet Gynaecol.* 1998; 18(3):218-22.
36. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(9):898-908.
37. Sanchez SE, Zhang C, Qiu CF, Williams MA. Family history of hypertension and diabetes in relation to preeclampsia risk in Peruvian women. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;56(3): 128-32.
38. Irwin DE, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, St Andre KA. The risk of pregnancy-induced hypertension: black and white differences in a military population. *Am J Public Health.* 1994;84(9):1508-10.
39. Bryant AS, Seely EW, Cohen A, Lieberman E. Patterns of pregnancy-related hypertension in black and white women. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24(3):281-90.
40. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(2):460-5.
41. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2004; 104(4): 727-33.
42. Doherty DA, Magann EF, Francis J, Morrison JC, Newnham JP. Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Sep 26.
43. Klonooff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA.* 1989; 262(22):3143-7.
44. Qiu C, Williams MA, Leisenring WM, Sorensen TK, Frederick IO, Dempsey JC, Luthy DA. Family history of hypertension and type 2 diabetes in relation to preeclampsia risk. *Hypertension.* 2003;41(3):408-13.
45. Wolf M, Sandler L, Jimenez-Kimble R, Shah A, Ecker JL, Thadhani R. Insulin resistance but not inflammation is associated with gestational hypertension. *Hypertension.* 2002; 40(6):886-91.
46. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P. Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1856-62; discussion 1862-3.
47. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2004;103(2): 219-24.
48. "Click to search for citations by this author." Bodnar LM, "Click to search for citations by this author." Ness RB, "Click to search for citations by this author." Markovic N, "Click to search for citations by this author." Roberts JM. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol.* 2005;15(7):475-82.
49. Dempsey JC, Williams MA, Luthy DA, Emanuel I, Shy K. Weight at birth and subsequent risk of preeclampsia as an adult. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(2):494-500.
50. Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Baron A, Orleans M, Hamman RF. Association of a woman's own birth weight with her subsequent risk for pregnancy-induced hypertension. *Am J Epidemiol.* 2003;158(9):861-70.
51. Sutherland A, Cooper DW, Howie PW, Liston WA, MacGillivray I. The incidence of severe pre-eclampsia amongst mothers and mothers-in-law of pre-eclamptics and controls. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88(8): 785-91.
52. Dawson LM, Parfrey PS, Hefferton D, Dicks EL, Cooper MJ, Young D, Marsden PA. Familial risk of preeclampsia in Newfoundland: a population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1901-6.
53. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG.* 2004;111(3):200-6.
54. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Ronning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ.* 2005;331(7521): 877.
55. Sanchez S, Ware-Jauregui S, Larrabure G, Bazul V, Ingar H, Zhang C, Williams M. Factores de riesgo de preeclampsia en mujeres peruanas. *Ginecol Obstet.* 2001;47: 102-11.
56. Mostello D, Catlin TK, Roman L, Holcomb WL Jr, Leet T. Preeclampsia in the parous woman: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(2):425-9.
57. Lau TW, Leung TN, Chan LY, Lau TK, Chan KC, Tam WH, Lo YM. Fetal DNA clearance from maternal plasma is impaired in preeclampsia. *Clin Chem.* 2002;48(12):2141-6.
58. Heine RP, Ness RB, Roberts JM. Seroprevalence of antibodies to *Chlamydia pneumoniae* in women with preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):221-6.
59. Ware-Jauregui S, Sanchez SE, Williams M. Plasma lipid concentrations in pre-eclamptic and normotensive Peruvian women. *Intern J Gynecol Obstet.* 1999;67:147-55.
60. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, Friedrich I, Kinner M, Baumstark MW, Zahradnik HP, Wieland H, Marz W. Triglyceride-rich lipoproteins are associated with hypertension in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1162-6.
61. Duvekot EJ, de Groot CJ, Bloemenkamp KW, Oei SG. Pregnant women with a low milk intake have an increased risk of developing preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;105(1):11-4.
62. Chappell LC, Seed PT, Briley A, Kelly FJ, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, Mallet AI, Poston L. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(1):127-36.
63. Zhang C, Williams MA, King JB, Dashow EE, Sorensen TK, Frederick IO, Thompson ML, Luthy DA. Vitamin C and the risk of preeclampsia-results from dietary questionnaire and plasma assay. *Epidemiology.* 2002; 13(4):409-16.
64. Mello G, Parretti E, Gensini F, Sticchi E, Mecacci F, Scarselli G, Genuardi M, Abbate R, Fatini C. Maternal-fetal flow, negative events, and preeclampsia: role of ACE I/D polymorphism. *Hypertension.* 2003;41(4): 932-7.
65. Heiskanen J, Romppanen EL, Hiltunen M, Iivonen S, Mannermaa A, Punnonen K, Heinonen S. Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene in women with preeclampsia. *J Assist Reprod Genet.* 2002;19(5):220-3.
66. Lo YM. The concentration of circulating corticotropin-releasing hormone mRNA in maternal plasma is increased in preeclampsia. *Clin Chem.* 2003;49(5):727-31.
67. Dekker GA. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? *J Reprod Immunol.* 1999;45(1):81-8.
68. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, Martz KL, Ewell MG, Morris CD, Sibai BM. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am J Epidemiol.* 2003;157(12):1108-14.
69. Trogstad LI, Eskild A, Magnus P, Samuelsen SO, Nesheim BI. Changing paternity and time since last pregnancy: the impact on pre-eclampsia risk. A study of 547 238 women with and without previous pre-eclampsia. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1317-22.
70. Marcoux S, Berube S, Brisson J, Fabia J. History of migraine and risk of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiology.* 1992;3(1):53-6.
71. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):1013-8.
72. Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biauxque S, Breart G, Uzan S, Marquis P, Parmentier D, Churlet A; Essai Regional Aspirin Mere-Enfant (ERASME) Collaborative Group. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirin Mere-Enfant study (Part 1). *BJOG.* 2003;110(5): 475-84.
73. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2003;101(6):1319-32.
74. Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin - a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. 2005;60(5):407-14.
75. Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Dashow EE, Thompson ML, Luthy DA. Recreational physical activity during pregnancy and risk of preeclampsia. *Hypertension.* 2003;41(6): 1273-80.
76. Makkonen N, Heinonen S, Kirkinen P. Obstetric prognosis in second pregnancy after preeclampsia in first pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2000;19(2):173-81.
77. Sattar N, Ramsay J, Crawford L, Cheyne H, Greer IA. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia. *Hypertension.* 2003;42(1):39-42.
78. Gissler M, Laitinen J, McCarthy MI, Ruokonen A, Elliott P, Jarvelin MR. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. *Hypertension.* 2004;43(4):825-31.
79. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia: population based cohort study. *BMJ.* 2001;323(7323):1213-7.