

# SIMPOSIO PREECLAMPSIA, VIEJO PROBLEMA AÚN NO RESUELTO: CONCEPTOS ACTUALES

<sup>1</sup>Jefe del Departamento de Gineco  
Obstetricia, Hospital Nacional Dos de  
Mayo, Lima, Perú

<sup>2</sup> Profesor de Epidemiología,  
Investigación y Tesis, Escuela de Post  
Grado, Universidad San Martín de Porras,  
Lima, Perú

<sup>3</sup> Médico Gineco Obstetra, Máster en  
Salud Pública (MPH), Doctorado en  
Salud Pública

Conflictos de Interés. Declaro que no  
tengo conflictos de interés relacionados  
con el tema de este artículo

Lugar de correspondencia:  
Dr. Sixto E. Sánchez  
Av. De los Ingenieros 541, Dpto. 101, Urb.  
Casuarinas Sur, Santiago de Surco,  
Lima, Perú.

✉ sixtosanchez@gmail.com

## ACTUALIZACIÓN EN LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

Sixto E. Sánchez <sup>1,2,a</sup>

### RESUMEN

La preeclampsia es una complicación del embarazo que se caracteriza por una inadecuada placentación, con la resultante isquemia fetal y el compromiso de varios órganos maternos. Es una de las condiciones más graves en el embarazo y una importante causa de morbimortalidad materno perinatal. Se ha encontrado varios factores de riesgo asociados al desarrollo de preeclampsia, así como algunos factores protectores. Finalmente, las mujeres que desarrollan preeclampsia durante un embarazo, tienen mayor riesgo de presentar en el futuro diabetes mellitus, hipertensión arterial y complicaciones cardiovasculares. En este artículo se hace una actualización sobre la epidemiología de la preeclampsia.

**Palabras clave:** Preeclampsia, prevalencia, factores de riesgo, factores protectores, complicaciones, mortalidad materna, mortalidad perinatal.

### EPIDEMIOLOGY OF PREECLAMPSIA: UPDATE

#### ABSTRACT

Preeclampsia is a complication of pregnancy characterized by inadequate placentation, resultant ischemia and failure of several maternal organs. Preeclampsia is one of the most serious conditions in pregnancy and a leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. Various risk factors and some protective factors have been reported associated to preeclampsia. Finally, women who develop preeclampsia during pregnancy are at higher risk of future diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular complications. In this article an update on the epidemiology of preeclampsia is presented.

**Keywords:** Preeclampsia, prevalence, risk factors, protective factors, complications, maternal mortality, perinatal mortality.



## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una complicación del embarazo caracterizada por alteración en la fisiología de las células endoteliales de las arterias espirales del útero, produciéndose una inadecuada invasión del citotrofoblasto en estas arterias; esto altera la placentación y se desarrolla el síndrome isquémico en el tejido placentario y el compromiso de varios órganos maternos.

Se ha postulado mecanismos fisiopatológicos de tipo hipóxico, metabólico, inmune y genético<sup>(1)</sup>, con aumento de los factores anti-angiogénicos<sup>(2)</sup>, estrés oxidativo placentario por desbalance de los prooxidantes y antioxidantes maternos<sup>(3)</sup> y expresión aberrante de las citoquinas, lo que ocasiona una respuesta inflamatoria sistémica exagerada<sup>(4)</sup>.

## FRECUENCIA

La preeclampsia es la complicación médica más frecuente del embarazo. Se la ha encontrado en 1,91%<sup>(5)</sup>, 3,3%<sup>(6)</sup>, 4,2%<sup>(7)</sup> y hasta 12% de los embarazos<sup>(8)</sup>. Ananth<sup>(9)</sup> halló en Carolina del Norte una incidencia de 3,6% y Ostlund<sup>(10)</sup>, en Suecia, la encontró en 2,4% de los embarazos.

La incidencia de eclampsia varía entre 2 y 13 por mil partos<sup>(6,9,11,12)</sup>. Liu<sup>(13)</sup> halló que la incidencia de eclampsia disminuyó drásticamente desde 12,4 por 10 000 partos en 2003 hasta 5,9 en 2009.

En el Perú, los desórdenes hipertensivos leves a severos han sido encontrados desde 4,11%<sup>(14)</sup>, 4,8%<sup>(15)</sup>, 5,36%<sup>(16)</sup>, 6,6%<sup>(17)</sup>, 7,9%<sup>(18)</sup> hasta 10,8%<sup>(19)</sup> en gestantes que acuden a hospitales peruanos. La eclampsia ha sido hallada en 2,8 por mil<sup>(18)</sup> hasta 7,9 por mil nacidos vivos<sup>(20)</sup>.

## COMPLICACIONES

La preeclampsia es una de las condiciones más graves para la mujer embarazada y el feto y una importante causa de morbilidad materna perinatal.

### Mortalidad materna

La mortalidad materna debida a preeclampsia es alta<sup>(21-26)</sup>, variando desde 1,5%<sup>(27)</sup> hasta 2,9%<sup>(28)</sup>, siendo las principales causas la hemo-

rragia posparto, desprendimiento prematuro de placenta, coagulopatía, insuficiencia renal, encefalopatía hipertensiva, hemorragia intracerebral, síndrome Hellp y rotura del hematoma hepático<sup>(9,23)</sup>.

En el Perú, la hipertensión inducida por el embarazo se ha encontrado entre las tres causas más importantes de mortalidad materna desde la década de los 90 (Ludmir 1995)<sup>(13)</sup>. En esa década, la mortalidad debida a preeclampsia representaba 15,8% de todas las muertes maternas en el Perú<sup>(16)</sup>. La mortalidad materna específica debida a preeclampsia ha sido 237/10 000 recién nacidos<sup>(15)</sup>. Pacheco<sup>(30)</sup> halló una mortalidad materna en 18,9% de los casos cuando se complicaba con eclampsia.

Durante el periodo 2002-2011, la razón de mortalidad materna atribuida a preeclampsia fue 24,6/100 000 nacidos vivos, ocupando el segundo lugar como causa de mortalidad materna en el Perú. Sin embargo, a nivel urbano, la preeclampsia superó a la hemorragia durante ese periodo como principal causa de mortalidad materna<sup>(31)</sup>.

### Mortalidad perinatal

Del mismo modo, la mortalidad perinatal es alta<sup>(9,32)</sup>, y las principales causas son prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino<sup>(5,33)</sup> y peso bajo al nacer<sup>(34-36)</sup>. Rasmussen<sup>(36)</sup> describió que la restricción de crecimiento intrauterino se presenta básicamente si el parto se da antes del término.

En el Perú, la mortalidad perinatal ha ocurrido en 1% y 7% de los recién nacidos de madres con preeclampsia leve y severa, respectivamente<sup>(17)</sup>. Pacheco<sup>(30)</sup> halló que la preeclampsia fue la tercera causa de muerte y fue responsable del 13% de los casos de muerte fetal. Los desórdenes hipertensivos ocuparon el segundo lugar como causa de mortalidad perinatal (23,6%) en el Perú y en otros 5 países en vías de desarrollo<sup>(37)</sup>.

## FACTORES DE RIESGO DE PREECLAMPSIA

En la literatura mundial, se ha identificado varios factores asociados al desarrollo de preeclampsia, los cuales se mencionan a continuación.



Primigravidez<sup>(38-41)</sup>

Cambio de paternidad<sup>(42)</sup>

Preeclampsia previa<sup>(38,41-43)</sup>

Historia familiar de preeclampsia<sup>(43,44)</sup>

Raza negra<sup>(38,41,45,46)</sup>

Hipertensión crónica<sup>(38)</sup>

Edad materna joven (< 20 años)<sup>(47)</sup>

Edad avanzada (>35 años)<sup>(26,40,48,49)</sup>

Índice de masa corporal aumentado<sup>(38,43,50)</sup>

Embarazo múltiple<sup>(38,40)</sup>

Diabetes mellitus pregestacional<sup>(38,40,51)</sup>

Hiperhomocisteína<sup>(52)</sup>

Resistencia a la insulina<sup>(53)</sup>

Tabaquismo: efecto protector<sup>(54)</sup>

Reproducción asistida<sup>(38)</sup>

A continuación mostramos algunos hallazgos en los estudios de investigación.

#### Antecedente de diabetes e hipertensión arterial

En un estudio poblacional realizado en Suecia<sup>(10)</sup>, se encontró que la presencia de diabetes gestacional estuvo asociada al desarrollo de preeclampsia (aOR: 1,61; IC95%: 1,39 a 1,86). Funai<sup>(40)</sup>, en su estudio de cohortes de 82 436 gestantes, halló 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<sup>(51)</sup> encontró 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. En las mujeres que tenían por lo menos uno de los padres y un hermano con hipertensión arterial, el riesgo de preeclampsia fue 4,7 (IC95%: 1,9 a 11,6). Otros estudios continúan hallando una relación significativa entre la presencia de diabetes mellitus y el desarrollo de preeclampsia<sup>(55)</sup>.

Sánchez S<sup>(56)</sup> y colaboradores observaron en Lima que las 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.

#### Obesidad

En un estudio de cohortes prospectivo en base comunitaria<sup>(57)</sup>, 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 alto riesgo de desarrollar preeclampsia (OR: 4,82; IC95%: 4,04 a 5,74). En un estudio de cohortes<sup>(58)</sup> que comparó a mujeres con IMC de 21 o menos, el OR ajustado para preeclampsia se duplicó si hubo IMC de 26 a 29,9 (OR: 2,1; IC95%: 1,4 a 3,4) y casi se triplicó si el IMC fue 30 o más (OR: 2,9; IC95%: 1,6 a 5,3).

En un estudio multicéntrico de 2 637 gestantes, se halló que el sobrepeso y la obesidad fueron los factores de riesgo más importantes para preeclampsia y preeclampsia severa, con riesgo atribuible porcentualizado de 64,9% y 64,4%, respectivamente. Las gestantes con IMC de 25 a 30 kg/m<sup>2</sup> tuvieron OR de 1,65 (IC95%: 1,13 a 2,41), aquellas con IMC 30 a 35 un OR 2,34 (IC95%: 1,51 a 3,61), las con IMC 35 a 40 un OR 3,59 (IC95%: 2,13 a 6,03) y aquellas con IMC mayor de 40 un OR 6,04 (IC95%: 3,56 a 10,24). Hubo una relación dosis respuesta en la relación entre IMC y preeclampsia y preeclampsia severa<sup>(38)</sup>.

En un estudio de cohortes prospectivo de 1 200 mujeres con embarazos únicos, las mujeres con índice de cintura/cadera >0,85 e IMC >25 kg m<sup>2</sup> medidos en las primeras 12 semanas de gestación tuvieron RR 2,3 (IC95%: 1,26 a 4,27) y 3,3 (IC95%: 1,6 a 6,86) para desarrollar preeclampsia<sup>(7)</sup>.

#### Peso de la madre al nacer

En un estudio de 181 casos de preeclampsia y 349 controles, Dempsey<sup>(59)</sup> encontró que el riesgo de preeclampsia disminuyó a medida que el peso materno al nacer aumentaba (p=0,01).



Después de ajustar para confusores, halló 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 hallaron un sinergismo con la obesidad. 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<sup>(60)</sup>, 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 preecláptica o que tenía una hermana que sufrió de preeclampsia en alguno de los embarazos<sup>(44,61-63)</sup>.

Skjaerven<sup>(64)</sup>, en su estudio de registros básicos de 438 597 unidades madre-hijo y 286 945 unidades padre-hijo, en Noruega entre 1967-2003, encontró que: 1) las hijas de mujeres que habían sufrido de preeclampsia durante el embarazo tenían un riesgo de preeclampsia mayor de dos veces (OR: 2,2; IC95%: 2,0 a 2,4); 2) los hombres nacidos de un embarazo complicado con preeclampsia tuvieron un moderado incremento de riesgo de inducir un embarazo con preeclampsia (OR: 1,5; IC95%: 1,3 a 1,7); 3) 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) los hombres y mujeres nacidos de embarazos complicados con preeclampsia tuvieron mayor probabilidad de inducir preeclampsia en sus propios embarazos (o de sus parejas), OR 3,0 (IC95%: 2,4 a 3,7) para las madres y 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 una preeclampsia más severa.

#### Antecedente de preeclampsia

La preeclampsia fue casi 9 veces más frecuente en las mujeres que tuvieron un embarazo anterior complicado con preeclampsia<sup>(42)</sup>. Mostello<sup>(65)</sup> 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).

#### 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 infección a *C. pneumoniae* y preeclampsia<sup>(66)</sup>. Sin embargo, otros autores no han encontrado evidencias consistentes con este hallazgo<sup>(67,68)</sup>.

#### Dislipidemias

El aumento de ácidos grasos, triglicéridos, el aumento de LDL y la disminución del HDL están relacionados al desarrollo de preeclampsia<sup>(69)</sup>. La hipertrigliceridemia está asociada a disfunción endotelial y con la elevación de la presión arterial y proteinuria. Las lipoproteínas ricas en triglicéridos contribuirían en la fisiopatología de la preeclampsia<sup>(70)</sup>. Varios autores han encontrado asociación positiva entre el nivel de triglicéridos en sangre y la presencia y severidad de la preeclampsia<sup>(71-74)</sup>.

#### 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<sup>(75)</sup>. El alelo T del gen TNF-alfa puede modificar el riesgo individual de preeclampsia, protegiendo contra el desarrollo de esta complicación<sup>(76)</sup>. En un estudio realizado en Finlandia se halló que regiones en los cromosomas 2p25 ( $P=,0007$ ) y 9p13 ( $P=,0007$ ) tienen genes susceptibles para preeclampsia<sup>(77)</sup>.



Ng<sup>(77)</sup> piensa que el ARN fetal estaría incrementado en el plasma materno de la mujer con preeclampsia. Concluye que el CHH mARN 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.

En un metaanálisis<sup>(78)</sup> de 11 estudios para explorar la asociación entre el polimorfismo del gen para IL-10 (interleuquina 10), se encontró que dos polimorfismos estuvieron asociados a la preeclampsia; el IL-10 -819C/T (C versus T) obtuvo OR 1,28; IC95%: 1,08 a 1,50, P = 0,003, y el IL-592C/A (C versus A) tuvo OR = 1,28; IC95%: 1,03 a 1,59, P = 0,03).

### Riesgo de preeclampsia asociado al cambio de paternidad

En mujeres múltiparas en Dinamarca<sup>(79)</sup> encontraron, en un estudio de 364 casos y 281 controles, que la prevalencia de nueva paternidad fue significativamente mayor (P<0,0001) en 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 hallado por Saftlas<sup>(80)</sup> con lo que respecta a abortos, pues 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). Pero, Trogstad<sup>(81)</sup> encontró que el cambio de paternidad es un factor protector y aduce que el sesgo hallado en otros estudios es debido al insuficiente control de la variable intervalo internatal.

### Riesgo de preeclampsia asociado a fertilización in vitro con espermia de un donante

En un metaanálisis realizado en 2014 por González-Comadran<sup>(82)</sup> se comparó 2 342 embarazos productos de donación espermática con 8 556 productos del espermia del compañero sexual, encontrando que en el primer grupo existió

significativamente mayor riesgo de desarrollar preeclampsia (OR: 1,63; IC95%: 1,36 a 1,95).

Chen<sup>(83)</sup> comparó 1 357 mujeres expuestas a FIV con 5 190 controles, hallando que la preeclampsia fue 1,78 veces más frecuente en el primer grupo (IC95%: 1,05 a 3,06). Sin embargo, Watanabe<sup>(84)</sup>, después de aplicar el análisis pareado del *score propensity*, encontró que la asociación entre fertilización in vitro y preeclampsia desaparecía, concluyendo que esa aparente asociación podría ser debida a factores confusores residuales no medidos.

### Migraña y preeclampsia

Marcoux<sup>(85)</sup> observó mayor prevalencia significativa de migraña en gestantes complicadas con preeclampsia (16%) que en controles (8%), OR 2,44; IC95%: 1,42 a 4,20.

Adeney<sup>(86)</sup>, en 2006, al hacer una revisión bibliográfica de la relación ente migraña y preeclampsia halló que 8 de 10 estudios habían encontrado una asociación positiva entre migraña y el desarrollo de preeclampsia.

### Violencia de género y depresión materna durante el embarazo

Sánchez<sup>(87)</sup> encontró que al comparar aquellas mujeres no expuestas a violencia, las que habían sido víctimas de violencia por el compañero sexual durante el embarazo tuvieron 2,74 mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia (OR=2,4; IC95%: 1,9 a 3,9).

Con respecto a la depresión materna, Qiu<sup>(88)</sup> halló que aquellas gestantes con depresión moderada tuvieron 2,3 veces mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia (IC 95%: 1,2 a 4,4), riesgo que aumentó a 3,2 veces (IC95%: 1,1 a 9,6) en los casos de depresión severa. Otros autores también han encontrado esta asociación<sup>(89)</sup>.

## FACTORES PROTECTORES DE PREECLAMPSIA

### 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<sup>(90)</sup>, se encontró que la incidencia de preeclampsia fue marcadamente



menor en múltiparas 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 más de 4 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 (> o =37 semanas) confiere una protección sustancial contra la preeclampsia en los embarazos subsecuentes.

### Factores dietéticos y suplementos vitamínicos

En un estudio realizado en Noruega entre 1999 y 2008<sup>(91)</sup> se encontró que las mujeres que tenían gran adherencia a una dieta rica en vegetales (coles, papas, avena, granos enteros, *berries*), pescado, leche y agua tuvieron riesgo bajo de desarrollar preeclampsia (OR 0,86; IC95% 0,78 a 0,95) y preeclampsia temprana (OR 0,71; IC95% 0,52 a 0,96).

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<sup>(92)</sup>.

### 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<sup>(93)</sup>.

En un metaanálisis en el cual se incluyó 14 estudios clínicos importantes, se halló un efecto protector de la aspirina (OR: 0,79; IC95%: 0,64 a 0,96), pero básicamente en mujeres con historia de preeclampsia anterior<sup>(94,95)</sup>.

En una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 4 ensayos clínicos<sup>(96)</sup>, se halló que la administración de aspirina antes de las 16 semanas disminuye la probabilidad de preeclampsia severa, pero no de la leve.

Bujold<sup>(97)</sup>, en un metaanálisis que incluía 34 ensayos clínicos, encontró que dosis bajas de aspi-

rina iniciadas a las 16 semanas o menos estuvo asociada a una significativa reducción de preeclampsia (RR: 0,47; IC95%: 0,34 a 0,65), especialmente la severa (RR: 0,09; IC5%: 0,02 a 0,37). Esta reducción de riesgo no fue encontrada cuando se inició la administración de aspirina después de las 16 semanas.

La *U.S. Preventive Services Task Force*<sup>(98)</sup> recomienda el uso de dosis bajas de aspirina (81 mg/d) como medicación preventiva después de las 12 semanas de gestación en mujeres con gran riesgo de preeclampsia .

### 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 un 54% de disminución en el 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 regular física, 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<sup>(95)</sup>.

En una revisión sistemática y metanálisis donde se combinó 15 estudios de casos y controles, Aune<sup>(99)</sup> encontró que la actividad física antes del embarazo reducía el riesgo de preeclampsia (RR: 0,65; IC95%: 0,47 a 0,89), reducción mayor a cuando la actividad física se hacía durante la primera parte del embarazo (RR: 0,79; IC95%: 0,70 a 0,91).

## PRONÓSTICO DE LAS MUJERES CON PREECLAMPSIA

### Recurrencia de la preeclampsia

En un estudio realizado en Finlandia, se observó una recurrencia de preeclampsia del 15% en gestantes que la presentaron en su primer embarazo. En este estudio se halló también que si no se desarrollaba preeclampsia recurrente, no existían problemas con el peso fe-



tal, distrés fetal o prematuridad; sin embargo, la tasa de cesáreas fue mayor<sup>(100)</sup>.

En un estudio de cohortes de 19 811 mujeres que tuvieron un parto único en Tanzania, 3 909 volvieron a gestar a los 2 a 10 años. En estos embarazos, el riesgo absoluto de recurrencia de preeclampsia fue 9,2 veces mayor (IC 95%: 6,4 a 13,2) en aquellas mujeres que tuvieron preeclampsia en el embarazo previo comparado con aquellas que no tuvieron tal complicación<sup>(101)</sup>.

### Enfermedades cardiovasculares en mujeres con preeclampsia

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<sup>(102)</sup>. En el estudio de Sattar<sup>(103)</sup>, 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 ( $p = 0,004$ ).

Usando un estudio de base comunitaria en Finlandia<sup>(104)</sup>, 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<sup>(105)</sup>, en 2001, encontró que el riesgo de muerte por causas cardiovasculares entre mujeres con preeclampsia y un embarazo pretérmino fue 8,12 veces mayor (IC95%: 4,31 a 15,33). Los autores concluyeron que son los factores genéticos los que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular y estarían relacionados también con la preeclampsia.

En una revisión sistemática, Drost<sup>(105)</sup> halló que el riesgo de hipertensión en mujeres que tuvieron preeclampsia en el pasado fue entre 2 y 10, comparado con mujeres que no habían desarrollado preeclampsia.

### Riesgo de diabetes mellitus en mujeres con preeclampsia

En un estudio en base poblacional de 1 010 068 mujeres gestantes que tuvieron su parto en Ontario, Canadá, entre abril 1994 y marzo 2008, Feig<sup>(106)</sup> encontró que después de 16,5 años de seguimiento, las mujeres que habían desarrollado preeclampsia tuvieron 2 veces mayor probabilidad (CI 1,97 a 2,19) de desarrollar diabetes en relación a aquellas que habían tenido un embarazo sin esta complicación.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of pre eclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Nov;179(5):1359-75.
2. Seki H. Balance of antiangiogenic and angiogenic factors in the context of the etiology of pre eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Oct;93(10):959-64. doi: 10.1111/aogs.12473.
3. Scholl TO1, Leskiw M, Chen X, Sims M, Stein TP. Oxidative stress, diet, and the etiology of pre eclampsia. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jun;81(6):1390-6.
4. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol.* 2007 Jun;29(2):151-62.
5. Xiao J1, Shen F2, Xue Q3, Chen G3, Zeng K4, Stone P5, Zhao M1, Chen Q6. Is ethnicity a risk factor for developing preeclampsia? An analysis of the prevalence of preeclampsia in China. *J Hum Hypertens.* 2014 Jan 16. doi: 10.1038/jhh.2013.148. [Publicación electrónica antes de la impresión].
6. Thornton C, Dahlen H, Korda A, Hennessy A. The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from population-linked datasets: 2000-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Jun;208(6):476.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.042.
7. Taebi M1, Sadat Z2, Saberi F2, Kalahroudi MA3. Early pregnancy waist-to-hip ratio and risk of preeclampsia: a



- prospective cohort study. *Hypertens Res.* 2014 Sep 4. doi: 10.1038/hr.2014.133. [Publicación electrónica antes de la impresión].
8. Barron WM, Marshall DL. Hypertension. En: *Medical Disorders During Pregnancy*. Editorial Mosby. Copyright. 1995.
  9. Ananth CV, Savitz DA, Bowes WA Jr. Hypertensive disorders of pregnancy and stillbirth in North Carolina, 1988 to 1991. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995 Nov;74(10):788-93.
  10. Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Mar 15;113(1):12-6.
  11. Obed SA, Wilson JB, Elkins IE. Eclampsia: 134 consecutive cases. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994 May;45(2):97-103.
  12. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom [see comments]. *BMJ.* 1994 Nov;309(6966):1395-400.
  13. Liu S, Joseph KS, Liston RM, Bartholomew S, Walker M, León JA, Kirby RS, Sauve R, Kramer MS. Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2011 Nov;118(5):987-94. doi: 10.1097/AOG.0b013e31823311c1.
  14. Salviz Salhuana Manuel, Cordero Muñoz Luis, Saona Ugarte Pedro. Pre-eclampsia: factores de riesgo. Estudio en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med Hered.* 1996 ene;7(1).
  15. Ruiz J, Trelles J, Gonzales del Riego M. Enfermedad hipertensiva en el embarazo, riesgo materno. *Ginecol Obstet Perú.* 1985;19(1).
  16. Ludmir A. Hipertensión arterial durante el embarazo. *Rev Soc Peru Hipertensión.* 1995 may;I(2):64-71.
  17. Alcantara R, Casiano S. Morbimortalidad perinatal en la preeclampsia. *Diagnostico.* 1990;25(3-4):51-54.
  18. Moreno Z, Sánchez S, Piña F, Reyes A, Williams M. Obesidad pregestacional como factor de riesgo asociado a preeclampsia. *An Fac med.* 2003;64(2).
  19. Morales Ruiz C. Factores de riesgo asociados a preeclampsia en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Callao. Abril a junio de 2010. *Rev Peru Epidemiología.* 2011 abr;15(2):97-101.
  20. Muñoz Salazar A. Estudio clínico de eclampsia, en el Hospital José Agurto Tello de Chosica- Lima, Perú, entre los años 2004 - 2009. Disponible en: <http://cybertesis.urp.edu.pe/handle/urp/296>.
  21. Högberg U, Innala E, Sandstrom A. Maternal mortality in Sweden, 1980-1988. *Obstet Gynecol.* 1994 Aug;84(2):240-4.
  22. Akpadza K, Kotor KT, Baeta S,; Adama A, Hodonou AK. Maternal mortality at the Toko in Lome University Hospital Center from 1990 to 1992. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1994 Feb;898(2):81-5.
  23. Srp B, Velebil P, Kvasnicka J. Fatal complications in pre-eclampsia and eclampsia]. *Ceska Gynecol.* 2002 Nov;67(6):365-71.
  24. Novo JLVG, Gianini RJ. Mortalidade materna por eclâmpsia / Eclampsia as a cause of maternal mortality. *Rev bras saúde matern infant.* 2010 abr-jun;10(2):209-217.
  25. Saleem S1, McClure EM2, Goudar SS3, Patel A4, Esamai F5, Garces A6, et al; Global Network Maternal Newborn Health Registry Study Investigators. A prospective study of maternal, fetal and neonatal deaths in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ.* 2014 Aug 1;92(8):605-12. doi: 10.2471/BLT.13.127464.
  26. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onsetpreeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014 Oct;124(4):771-81. doi: 10.1097/AOG.0000000000000472.
  27. Curiel-Balsera E1, Prieto-Palomino MA, Muñoz-Bono J, Ruiz de Elvira MJ, Galeas JL, Quesada García G. [Analysis of maternal morbidity and mortality among patients admitted to Obstetric Intensive Care with severe preeclampsia, eclampsia or HELLP syndrome]. *Med Intensiva.* 2011 Nov;35(8):478-83. doi: 10.1016/j.medin.2011.05.011.
  28. Konje JC, Obisesan KA, Odukoya OA, Ladipo OA. Presentation and management of eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 1992 May;38(1):31-5.
  29. Sawhney H, Aggarwal N, Biswas R, Vasishta K, Gopalan S. Maternal mortality associated with eclampsia and severe preeclampsia of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2000 Oct;26(5):351-6.
  30. Pacheco J. Concepto actual sobre el manejo de la hipertensión inducida por el embarazo. *Hipertensión.* 1995;1(3):110-7.



31. Ministerio de Salud del Perú, Dirección General de Epidemiología. La mortalidad materna en el Perú. Mayo 2013. Disponible en: <http://www.unfpa.org.pe/publicaciones/publicacionesperu/MINSA-Mortalidad-Materna-Peru.pdf>
32. 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.
33. Ota E1, Ganchimeg T1, Morisaki N2, Vogel JP3, Pileggi C4, Ortiz-Panozo E5, et al; WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Risk factors and adverse perinatal outcomes among term and preterm infants born small-for-gestational-age: secondary analyses of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health. *PLoS One*. 2014 Aug 13;9(8):e105155. doi: 10.1371/journal.pone.0105155. eCollection 2014.
34. Xiao R, Sorensen TK, Williams MA, Luthy DA. Influence of pre-eclampsia on fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003 Mar;13(3):157-62.
35. Lawoyin TO, Ani F. Epidemiologic aspects of pre-eclampsia in Saudi Arabia. *East Afr Med J*. 1996 Jun;73(6):404-6.
36. Rasmussen S, Irgens LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003 Mar;101(3):575-83.
37. Ngoc NT, Merialdi M, Abdel-Aleem H, Carroli G, Purwar M, Zavaleta N, Campodonico L, Ali MM, Hofmeyr GJ, Mathai M, Lincetto O, Villar J. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ*. 2006 Sep;84(9):699-705.
38. Paré E1, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol*. 2014 Oct;124(4):763-70. doi: 10.1097/AOG.0000000000000451.
39. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985 Feb;92(2):131-40.
40. 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 Jan;19(1):59-68
41. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA*. 1991 Jul 10;266(2):237-41.
42. 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.
43. 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 May;18(3):218-22.
44. 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 Sep;93(9):898-908.
45. 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 Sep;84(9):1508-10.
46. Bryant AS, Seely EW, Cohen A, Lieberman E. Patterns of pregnancy-related hypertension in black and white women. *Hypertens Pregn*. 2005;24(3):281-90.
47. 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 Aug;163(2):460-5.
48. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2004 Oct;104(4):727-33.
49. Lamminpää R1, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008. *MC Pregnancy Childbirth*. 2012 Jun 11;12:47. doi: 10.1186/1471-2393-12-47.
50. Doherty DA, Magann EF, Francis J, Morrison JC, Newnham JP. Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Dec;95(3):242-7.
51. 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 Mar;41(3):408-13.
52. Sanchez SE, Zhang C, Rene Malinow M, Ware-Jauregui S, Larrabure G, Williams MA. Plasma folate, vitamin B(12), and homocyst(e)ine concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Am J Epidemiol*. 2001 Mar 1;153(5):474-80.



53. 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 Dec;40(6):886-91.
54. 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 Jun;192(6):1856-62; discussion 1862-3.
55. Nerenberg KA1, Johnson JA, Leung B, Savu A, Ryan EA, Chik CL, Kaul P. Risks of gestational diabetes and preeclampsia over the last decade in a cohort of Alberta women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013 Nov;35(11):986-94.
56. 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.
57. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2004 Feb;103(2):219-24.
58. Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol*. 2005 Aug;15(7):475-82.
59. 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 Aug;189(2):494-500.
60. 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 Nov 1;158(9):861-70.
61. 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 Aug;88(8):785-91.
62. 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 Jul;13(7):1901-6.
63. 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 Mar;111(3):200-6.
64. 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 Oct 15;331(7521):877.
65. 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 Aug;187(2):425-9.
66. Heine RP, Ness RB, Roberts JM. Seroprevalence of antibodies to *Chlamydia pneumoniae* in women with preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003 Feb;101(2):221-6.
67. Raynor BD1, Bonney EA, Jang KT, Coto W, Garcia MS. Preeclampsia and *Chlamydia pneumoniae*: is there a link? *Hypertens Pregn*. 2004;23(2):129-34.
68. Chrisoulidou A1, Goulis DG, Iliadou PK, Dave JR, Bili H, Simms C, Redman CW, Williamson C. Acute and chronic *Chlamydia pneumoniae* infection in pregnancy complicated with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2011;30(2):164-8. doi: 10.3109/10641955.2010.506235.
69. Ware-Jauregui Susana, Sanchez Sixto E, Williams Michelle. Plasma lipid concentrations in pre-eclamptic and normotensive Peruvian women. *Int J Gynecol Obstet*. 1999 Dec; 67:147-55.
70. 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 Mar;88(3):1162-6.
71. Duarte-Mote J1, Perez-Torres C, Espinosa-López R, Eng-Castro VL, Calvo-Colindres J, Sánchez-Rojas G, Romero-Figueroa Mdel S. [Relationship between dyslipidemia and severity in preeclampsia]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014 Sep-Oct;52(5):516-20.
72. Enaruna NO1, Idemudia JO2, Aikoriogie PI2. Serum lipid profile and uric acid levels in preeclampsia in University of Benin Teaching Hospital. *Niger Med J*. 2014 Sep;55(5):423-7. doi: 10.4103/0300-1652.140387.
73. Siddiqui IA. Maternal serum lipids in women with pre-eclampsia. *Ann Med Health Sci Res*. 2014 Jul;4(4):638-41. doi: 10.4103/2141-9248.139358.
74. Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2014 Aug 15;180(4):346-58. doi: 10.1093/aje/kwu145.
75. 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 Apr;41(4):932-7.
76. 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 May;19(5):220-3.
  77. Ng EK, Leung TN, Tsui NB, Lau TK, Panesar NS, Chiu RW, Lo YM. The concentration of circulating corticotropin-releasing hormone mRNA in maternal plasma is increased in preeclampsia. *Clin Chem*. 2003 May;49(5):727-31
  78. Yang W1, Zhu Z, Wang J, Ye W, Ding Y. Evaluation of association of maternal IL-10 polymorphisms with risk of preeclampsia by a meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2014 Sep 25. doi: 10.1111/jcmm.12434. [Publicación electrónica antes de la impresión]
  79. Tubbergen P, Lachmeijer AM, Althuisius SM, Vlak ME, van Geijn HP, Dekker GA. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? *J Reprod Immunol*. 1999 Nov;45(1):81-8.
  80. 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 Jun 15;157(12):1108-14.
  81. 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 Dec;30(6):1317-22.
  82. González-Comadran M1, Avila JU2, Tascón AS3, Jimenez R4, Solà I5, Brassesco M6, Carreras R7, Checa MA8 The impact of donor insemination on the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Sep 22;182C:160-166. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.022.
  83. Chen XK1, Wen SW, Bottomley J, Smith GN, Leader A, Walker MC. In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009 Feb;28(1):1-12. doi: 10.1080/10641950802001859.
  84. Watanabe N, Fujiwara T1, Suzuki T, Jwa SC, Taniguchi K, Yamanobe Y, Kozuka K, Sago H. Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Feb 13;14:69. doi: 10.1186/1471-2393-14-69.
  85. Marcoux S, Berube S, Brisson J, Fabia J. History of migraine and risk of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiology*. 1992 Jan;3(1):53-6.
  86. Adeney KL1, Williams MA. Migraine headaches and preeclampsia: an epidemiologic review. *Headache*. 2006 May;46(5):794-803.
  87. Sanchez SE, Qiu C, Perales MT, Lam N, Garcia P, Williams MA. Intimate partner violence (IPV) and preeclampsia among Peruvian women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Mar;137(1):50-5.
  88. Qiu C, Sanchez SE, Lam N, Garcia P, Williams MA. Associations of depression and depressive symptoms with preeclampsia: results from a Peruvian case-control study. *BMC Womens Health*. 2007 Sep 27;7:15.
  89. Kharaghani R1, Geranmaye M, Janani L, Hantooshzade S, Arbabi M, Rahmani Bilandi R, Bagheri F. Preeclampsia and depression: a case-control study in Tehran. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Jul;286(1):249-53. doi: 10.1007/s00404-012-2260-3.
  90. 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 Oct;187(4):1013-8.
  91. Hillesund ER, Overby NC, Engel SM, Klungsøyr K, Harmon QE, Haugen M, Bere E. Associations of adherence to the New Nordic Diet with risk of preeclampsia and preterm delivery in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Eur J Epidemiol*. 2014 Oct;29(10):753-65. doi: 10.1007/s10654-014-9948-6.
  92. 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 Jul;187(1):127-36.
  93. Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, Breart G, Uzan S, Marquis P, Parmentier D, Churlet A; Essai Regional Aspirine Mere-Enfant (ERASME) Collaborative Group. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study (Part 1). *BJOG*. 2003 May;110(5):475-84.
  94. 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 Jun;101(6):1319-32.
  95. Ruano R, Fontes RS, Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin -- a systematic review and me-



- ta-analysis of the main randomized controlled trials. 2005 Oct;60(5):407-14.
96. Roberge S1, Giguère Y, Villa P, Nicolaidis K, Vainio M, Forest JC, von Dadelszen P, Vaiman D, Tapp S, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2012 Aug;29(7):551-6. doi: 10.1055/s-0032-1310527.
  97. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116(2 Pt 1):402-14. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a.
  98. LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2014 Sep 9. doi: 10.7326/M14-1884. [Publicación electrónica antes de la impresión]
  99. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Physical activity and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2014 May;25(3):331-43. doi: 10.1097/EDE.0000000000000036.
  100. Makkonen N, Heinonen S, Kirkinen P. Obstetric prognosis in second pregnancy after preeclampsia in first pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2000;19(2):173-81.
  101. Mahande MJ, Daltveit AK, Mmbaga BT, Masenga G, Obure J, Manongi R, Lie RT. Recurrence of preeclampsia in northern Tanzania: a registry-based cohort study. *PLoS One*. 2013 Nov 1;8(11):e79116. doi: 10.1371/journal.pone.0079116. eCollection 2013.
  102. 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 Jul;42(1):39-42.
  103. Pouta A, Hartikainen AL, Sovio U, Gissler M, Laitinen J, McCarthy MI, Ruukonen A, Elliott P, Jarvelin MR. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. *Hypertension*. 2004 Apr;43(4):825-31.
  104. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ*. 2001 Nov 24;323(7323):1213-7.
  105. Drost JT1, Maas AH, van Eyck J, van der Schouw YT. Preeclampsia as a female-specific risk factor for chronic hypertension. *Maturitas*. 2010 Dec;67(4):321-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.08.002.
  106. Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, Wu CF, Ray JG, Lowe J, Hwee J, Booth GL. Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a population-based cohort study. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001425. doi: 10.1371/journal.pmed.1001425.