

## Obesidad pregestacional como factor de riesgo asociado a preeclampsia

ZOILA MORENO<sup>1</sup>, SIXTO SÁNCHEZ<sup>1</sup>, FERNANDO PIÑA<sup>2</sup>, ANTONIA REYES<sup>1</sup>, MICHELE WILLIAMS<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Nacional Dos de Mayo. <sup>2</sup>Universidad Particular Norbert Wiener.

<sup>3</sup>Universidad de Whashington.

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Evaluar la obesidad como factor de riesgo de preeclampsia. **DISEÑO:** Estudio caso control realizado en el Hospital Dos de Mayo, Lima, Perú. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Después de excluir 35 pacientes, se comparó 107 mujeres preeclámpticas con 107 gestantes normotensas, pareadas para edad gestacional ( $\pm 1$  semana). Se correlacionó peso pregestacional con la presencia de preeclampsia usando chi-cuadrado; se empleó t de student para comparar promedios y se controló variables confusoras usando la regresión logística. **RESULTADOS:** La preeclampsia estuvo asociada con una edad de 35 años o más (OR 3,0; IC 95% 1,2 a 7,9), historia de preeclampsia en el embarazo previo (OR 5,4; IC 95% 1,6 a 17,9) y obesidad (OR 6,5; 6,2 a 2,8), considerada como el tercil más alto de los parámetros índice de masa corporal (IMC), pliegue tricípital y circunferencia braquial media en el grupo control. Existió significativa tendencia lineal de riesgo de preeclampsia con estos parámetros ( $p < 0,001$ ). **CONCLUSIONES:** Las mujeres obesas deben ser cuidadosamente controladas, para reducir la incidencia de preeclampsia y sus complicaciones.

*Palabras clave:* Preeclampsia; factores de riesgo; obesidad; índice de masa corporal; complicaciones del embarazo.

### PRE-GESTATIONAL OBESITY AS A RISK FACTOR FOR PREECLAMPSIA SUMMARY

**OBJECTIVE:** To evaluate obesity as a risk factor for preeclampsia. **DESIGN:** Case-control study carried out at Dos de Mayo Hospital, Lima, Peru. **MATERIAL AND METHODS:** Excluding 35 women, 107 preeclamptic women were compared with 107 normotensive pregnant women (control group) and matched for gestational age ( $\pm 1$  week). Chi square test was used to correlate the presence of preeclampsia with pre gestational weight; T test was used to compare means, and logistic regression to adjust for confounders. **RESULTS:** Preeclampsia was significantly associated to women aged 35 or older (OR 3,0; CI 95 1,2 to 7,9), history of a previous pregnancy complicated with preeclampsia (OR 8,6; CI 95% 1,0 to 76,9), and obesity (OR 6,5; 6,2 to 2,8) considered as women in the highest tercile of the parameters body mass index (BMI), tricipital skin folding, and mid arm circumference. There was a significant linear trend ( $p < 0,001$ ) in preeclampsia risk with these parameters. **CONCLUSION:** Women whose weight is in the upper third tercile of body mass index should be carefully controlled to reduce the incidence of preeclampsia and its complications.

*Key words:* Preeclampsia; risk factors; body mass index; obesity; pre-eclampsia; pregnancy complications.

---

#### Correspondencia:

Dr. Sixto Sánchez Calderón  
Oficina de Epidemiología, Hospital Nacional Dos de Mayo  
Parque de la Medicina s/n. Lima 43, Perú  
E-mail: sixtosan@yahoo.com

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un desorden hipertensivo relativamente común durante el embarazo y que está asociado a graves consecuencias maternas y perinatales. La preeclampsia es definida <sup>(1,2)</sup> como un aumento de la presión arterial por encima de 140/90, en por lo menos dos ocasiones (o elevación de la presión sistólica en más de 30 mmHg y/o diastólica en más de 15 mmHg, con respecto a los niveles basales antes del embarazo) y proteinuria mayor o igual a 0,3 g/24 h (ó 0,1 g/dL), lo cual puede ser medido cualitativamente por la reacción positiva de por lo menos 1 (+) al adicionar 1 mL de orina con una gota de ácido sulfosalicílico <sup>(1)</sup> en dos muestras de orina al azar. La preeclampsia se presenta en general después de la semana 20 de gestación, pero es más frecuente al final del embarazo.

Algunos autores <sup>(3-5)</sup> han concluido que la obesidad materna antes del embarazo es un factor condicionante de preeclampsia. Atkinson y otros <sup>(3)</sup>, describieron, en estudios realizados en Zimbabwe, una asociación significativa entre la obesidad materna pregestacional y la presencia de preeclampsia, observando mayor riesgo si la mujer es de raza negra y primigesta. Saftlas <sup>(5)</sup> describe una mayor tendencia a la aparición de preeclampsia e hipertensión transitoria en gestantes con obesidad pregestacional. En el Perú existen pocos estudios al respecto. Sánchez <sup>(4)</sup> y Villegas <sup>(6)</sup> evaluaron esta relación; sin embargo, estos estudios tienen sesgos que fueron evitados en el presente trabajo.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación entre la obesidad pregestacional (determinada mediante algunas medidas antropométricas) y la aparición de preeclampsia. Un objetivo secundario fue evaluar algunas características maternas, tales como sociodemográficas, estilo de vida, historia médica y otras con el desarrollo de preeclampsia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio caso control fue realizado en el Servicio de Obstetricia del Hospital Dos de

Mayo, en Lima-Perú, desde diciembre de 2000 hasta octubre de 2001. La investigación fue aprobada por el Comité de Bioética en Investigación del Hospital Nacional Dos de Mayo. Los casos fueron aquellas mujeres con diagnóstico de preeclampsia. La preeclampsia fue definida como una presión arterial mayor a 140/90 mmHg o cuando existía un aumento sostenido de 15 mmHg en la presión arterial diastólica ó 30 mmHg en la presión arterial sistólica con respecto a los valores basales. La proteinuria fue definida como la presencia de una reacción positiva al mezclar un mL de orina con una gota de ácido sulfosalicílico.

Los controles fueron mujeres sin preeclampsia pareadas por edad gestacional  $\pm$  una semana con respecto a la del caso respectivo. Después de excluir 20 casos y 15 controles, quedaron 107 casos y 107 controles normotensos para el análisis estadístico.

Se consideró como peso pregestacional el peso encontrado en el primer control prenatal, siempre y cuando éste fuera en el primer trimestre, conociendo que el aumento de peso en el primer trimestre es mínimo. Se excluyó a las pacientes sin control prenatal o que hubieran iniciado éste pasado el primer trimestre.

Se usó un cuestionario estructurado para entrevistar a las mujeres y recolectar información acerca de características socioeconómicas, médicas, reproductivas y de estilo de vida de la madre. Luego se revisó las historias clínicas de las madres y recién nacidos para recolectar información acerca del embarazo, trabajo de parto, características del parto y condiciones del recién nacido. Las medidas antropométricas (talla, peso, circunferencia braquial media y pliegue tricípital) fueron tomadas al final de la entrevista.

Para encontrar asociaciones entre preeclampsia y el índice de masa corporal (IMC), se categorizó los casos de preeclampsia dentro de terciles y cuartiles, cuyos puntos de corte fueron determinados para el índice de masa corporal (IMC) en las mujeres del grupo control. El tercil más bajo

fue usado como grupo de referencia para comparar los otros terciles. Se usó la prueba de extensión de Mantel Haenszel para probar tendencia lineal de las proporciones (<sup>7</sup>) del riesgo de preeclampsia, de acuerdo a la categoría de IMC antes del embarazo. Se estimó los *odds ratio* y los intervalos de confianza al 95%. El análisis multivariado de regresión logística fue usado para estimar los *odds ratio* y los intervalos de confianza al 95%, ajustados para las potenciales variables confusoras. Aun cuando se pareó casos y controles con respecto a la edad materna y edad gestacional, estas variables fueron incluidas en el modelo de regresión logística. Todos los valores p fueron calculados a dos colas y los intervalos de confianza fueron calculados al 95%.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio, hubo 1 784 partos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, diagnosticándose preeclampsia en 142 mujeres: 107 con preeclampsia severa, 31 con preeclampsia leve y 4 con eclampsia. La prevalencia de preeclampsia y eclampsia fue, entonces, de 7,9% y 0,028%.

La edad media materna de las mujeres con preeclampsia fue de 26,9 años, estadísticamente similar a la del grupo control, que fue de 26,1 años ( $p=0,4$ ). Sin embargo, como se observa en la Tabla 1, la preeclampsia se presentó con significativa mayor frecuencia ( $p=0,01$ ) en el grupo de 35 a 44 años (18,7%) en comparación con el grupo de referencia de 20 a 34 años (7,5%). La Tabla 2 muestra características médicas y reproductivas de las participantes, así como los *odd ratios* del análisis univariado de la asociación entre cada una de estas características y el riesgo de preeclampsia. Entre las mujeres con antecedente de haber tenido ya un parto ( $n=100$ ), existió asociación ( $p=0,04$ ) usando prueba de Fisher, entre el antecedente de preeclampsia en por lo menos uno de los embarazos anteriores y la presencia de preeclampsia en el embarazo actual (no mostrado en la Tabla).

**Tabla 1.-** Factores sociodemográficos y de conducta.

| Características                   | Preeclampsia |      | Controles |      | OR (IC 95%)    |
|-----------------------------------|--------------|------|-----------|------|----------------|
|                                   | n            | %    | n         | %    |                |
| <b>Edad materna (años)</b>        |              |      |           |      |                |
| <19                               | 17           | 15,9 | 15        | 14,0 | N.S.           |
| 20-34                             | 70           | 65,4 | 84        | 78,5 | 1,00           |
| 35-44                             | 20           | 18,7 | 8         | 7,5  | 3,00 (1,2-7,9) |
| <b>Estado civil</b>               |              |      |           |      |                |
| Casada                            | 29           | 27,1 | 33        | 30,8 | 1,00           |
| Conviviente                       | 69           | 68,5 | 70        | 65,4 | N.S.           |
| Soltera                           | 9            | 8,4  | 4         | 3,7  | N.S.           |
| <b>Educación materna</b>          |              |      |           |      |                |
| ≥Secundaria                       | 96           | 89,7 | 100       | 93,4 | 1,00           |
| <Secundaria                       | 11           | 10,3 | 7         | 6,6  | N.S.           |
| <b>Embarazo planificado</b>       |              |      |           |      |                |
| Si                                | 81           | 75,7 | 90        | 84,1 | 1,00           |
| No                                | 25           | 23,4 | 17        | 15,9 | N.S.           |
| <b>Apoyo familiar</b>             |              |      |           |      |                |
| Si                                | 101          | 94,4 | 103       | 96,3 |                |
| <b>Ingreso per cápita (soles)</b> |              |      |           |      |                |
| ≤175                              | 43           | 40,2 | 41        | 38,3 | N.S.           |
| 176-250                           | 26           | 24,3 | 36        | 33,6 | N.S.           |
| ≥251                              | 38           | 35,5 | 30        | 28,0 |                |

N.S. = No significativo.

La Tabla 3 muestra la relación entre el peso pregestacional y la presencia de preeclampsia. Se observa que las pacientes en el tercil superior del índice de masa corporal tenían 6,5 veces mayor probabilidad de presentar preeclampsia que las mujeres del tercil intermedio.

Esta asociación se repite cuando se analiza los otros parámetros que evalúan obesidad: pliegue cutáneo del tríceps y la circunferencia de brazo medio (OR: 6,2 y 2,8, respectivamente)

Cuando se usó t de student para comparar promedios entre casos y controles con respecto al índice de masa corporal, circunferencia de brazo medio y pliegue cutáneo tricípital, se en-

**Tabla 2.-** Antecedentes médicos y reproductivos maternos.

| Características                                     | Preeclampsia |      | Controles |      | OR (IC 95%)<br>No ajustados |
|---|--------------|------|-----------|------|-----------------------------|
|   | n            | %    | n         | %    |                             |
| <b>Paridad</b>                                      |              |      |           |      |                             |
| 1   | 58           | 54,2 | 51        | 47,7 | 1,5 (0,8-2,7)               |
| 2-4   | 39           | 36,5 | 51        | 47,7 | 1,00                        |
| ≥5  | 10           | 9,5  | 5         | 4,7  | N.S.                        |
| <b>Natimueztos previos</b>                          |              |      |           |      |                             |
| No  | 105          | 98,1 | 106       | 99,1 | 1,00                        |
| Si  | 2            | 1,9  | 1         | 0,9  | N.S.                        |
| <b>Aborto espontáneo previo</b>                     |              |      |           |      |                             |
| No  | 81           | 75,7 | 86        | 80,4 | 1,00                        |
| Si  | 26           | 24,2 | 21        | 19,7 | N.S.                        |
| <b>Hipertensión inducida por el embarazo previa</b> |              |      |           |      |                             |
| No  | 38           | 86,4 | 55        | 98,2 | 1,00                        |
| Si  | 6            | 13,0 | 1         | 1,8  | 8,60 (1-76,9)*              |

\* Usando Test de fisher.

contró que el promedio de estos parámetros fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) en los casos de preeclampsia que en los controles.

La Tabla 4 muestra algunas características del recién nacido. Un 23,4% de los recién nacidos de madres con preeclampsia presentaron depresión leve o severa, en comparación con sólo 8,4% de los controles ( $p = 0,002$ ). Asimismo, 20,5% de los hijos de madres con preeclampsia fueron recién nacidos de peso bajo en comparación con sólo 5,6% en las gestantes normotensas ( $p = 0,002$ ).

Hubo una muerte materna y un óbito fetal en los casos de preeclampsia, el cual está incluido en el grupo de asfisia severa.

El análisis multivariado (Tabla 5) se llevó a cabo usando regresión logística, incluyendo variables que influenciaban significativamente el riesgo de preeclampsia durante el análisis

univariado con el antecedente de preeclampsia, así como aquellas covariables con un interés *a priori* (edad materna, ingreso per cápita, paridad y nivel de educación). Como se observa en la Tabla 6, controladas las variables mencionadas, el antecedente de un embarazo previo con preeclampsia fue el factor de riesgo más importante para el desarrollo de preeclampsia en el presente embarazo. Comparado a aquellas mujeres sin historia de preeclampsia, las mujeres con este antecedente experimentaron un riesgo 16 veces mayor de desarrollar preeclampsia en el presente embarazo. El riesgo de preeclampsia aumentó conforme aumentaban los rangos de IMC, pliegue tricútipal y circunferencia braquial media (chi cuadrado para tendencia lineal  $< 0,001$ ).

**Tabla 3.-** Características somatométricas.

| Características   | Preeclampsia |      | Controles |      | OR (IC 95%)<br>No ajustados |
|---|--------------|------|-----------|------|-----------------------------|
|   | n            | %    | n         | %    |                             |
| <b>Índice de masa corporal antes del embarazo (IMC)</b> |              |      |           |      |                             |
| ≤21,8   | 10           | 9,3  | 36        | 33,6 | N.S.                        |
| 21,8-24,0   | 14           | 13,1 | 37        | 34,6 | 1,00                        |
| ≥24,0   | 83           | 77,6 | 34        | 31,8 | 6,5 (2,9-14,4)              |
| Media ± DE  | 26,3         | 3,6  | 23,4      | 3,1  |                             |
| <b>Obesidad pregestacional</b>                          |              |      |           |      |                             |
| Si (>29)  | 22           | 20,6 | 6         | 5,6  | 4,4 (1,7-11,2)              |
| No (≤29)  | 85           | 79,5 | 101       | 94,4 | 1,0                         |
| <b>Circunferencia de brazo en terciles</b>              |              |      |           |      |                             |
| ≤29   | 7            | 6,5  | 40        | 37,4 | 0,2 (0,1-0,6)               |
| 29-34   | 26           | 24,3 | 32        | 31,8 | 1,0                         |
| ≥34,1   | 74           | 62,9 | 33        | 30,8 | 2,8 (1,4-5,7)               |
| Media ± DE  | 36,9         | 5,8  | 22,1      | 5,4  |                             |
| <b>Pliegue cutáneo del tríceps</b>                      |              |      |           |      |                             |
| ≤16,000   | 6            | 5,6  | 37        | 34,6 | 0,36 (0,1-1,1)              |
| 16,0001-25,500  | 18           | 16,8 | 40        | 37,4 | 1,0                         |
| ≥25,5001  | 83           | 77,6 | 30        | 28,0 | 6,2 (2,3-13,1)              |
| Media ± DE  | 27,5         | 4,5  | 22,1      | 5,4  |                             |

= Índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo = peso (kg) /talla (m)<sup>2</sup> en terciles tomando como referencia los valores del índice de masa corporal pregestacional de los controles

**Tabla 4.-** Características del recién nacido.

| Características                | Preeclampsia |      | Controles |      | OR (IC 95%)<br>No ajustados |
|--------------------------------|--------------|------|-----------|------|-----------------------------|
|                                | n            | %    | n         | %    |                             |
| <b>Sexo del recién nacido</b>  |              |      |           |      |                             |
| Masculino                      | 44           | 41,4 | 46        | 43,0 | 1,00                        |
| Femenino                       | 63           | 58,9 | 61        | 57,0 | N.S.                        |
| <b>Ápgar del recién nacido</b> |              |      |           |      |                             |
| 0-3                            | 6            | 5,6  | 1         | 0,9  |                             |
| 4-7                            | 19           | 17,8 | 8         | 7,5  | 3,3 (1,4-8,2)               |
| 8-10                           | 82           | 76,6 | 98        | 91,6 | 1,0                         |
| <b>Peso del recién nacido</b>  |              |      |           |      |                             |
| ≤2500                          | 22           | 20,5 | 6         | 5,6  | 4,1 (1,5-11,9)              |
| 2501-3999                      | 85           | 79,4 | 95        | 88,8 | 1,0                         |
| ≥4000                          |              | 0    |           | 6    | 5,6                         |

**Tabla 5.-** Características maternas.

| Característica                | OR ajustado | (IC 95%)    |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| <b>Preeclampsia previa</b>    |             |             |
| No                            | 1,00        | Referencia  |
| Si                            | 16,0        | (1,4-188,6) |
| <b>IMC previo al embarazo</b> |             |             |
| ≤21,77844                     | 0,41        | (0,1-3,21)  |
| 21,77845-24,0000              | 1,00        | Referencia  |
| ≥24,00001                     | 5,4         | (1,6-17,9)  |

*El ajuste o control se hizo para otras variables incluidas en la tabla, tal como edad materna, nivel de instrucción, ingreso per cápita familiar y antecedentes de preeclampsia en algún embarazo anterior.*

## DISCUSIÓN

La preeclampsia es una complicación del embarazo que condiciona una importante morbimortalidad materno-perinatal. La prevalencia de preeclampsia y eclampsia en las pacientes que acudieron al hospital durante el tiempo que se realizó el estudio fue de 7,9 y 0,028%, respectivamente, cifras que se asemejan a las

encontradas por otros investigadores peruanos, como Serrano <sup>(8)</sup> y Arauzo <sup>(9)</sup> y superior a la encontrada por Villegas y otros (1997) en el Hospital Cayetano Heredia de Lima, Perú <sup>(7)</sup>. Una fortaleza de este estudio es que los casos de preeclampsia fueron confirmados y se excluyó a pacientes sin control prenatal, con la finalidad de evitar sesgos de recuerdo con respecto al peso pregestacional, la variable más importante del estudio.

Las mujeres con preeclampsia fueron con mayor frecuencia nulíparas (54,2% vs. 47,8); sin embargo, esta diferencia no fue significativa ( $p=0,16$ ) Obed <sup>(10)</sup> describe que los casos de preeclampsia y eclampsia son más frecuentes en nulíparas, y encontró que 19 por 1000 nulíparas presentaron eclampsia comparado a 8,9 por 1000 multíparas

Las mujeres con antecedente de preeclampsia tuvieron un riesgo casi 8,6 veces mayor que las que no refirieron este antecedente. Sánchez <sup>(4)</sup>, Villegas <sup>(10)</sup>, Sabai <sup>(11,12)</sup>, Stone <sup>(13)</sup>, Hargood <sup>(14)</sup>, Campbell <sup>(15)</sup>, Richardson <sup>(16)</sup> y Stone <sup>(13)</sup> encontraron que el riesgo de presentar preeclampsia entre gestantes norteamericanas con antecedente de haber presentado preeclampsia en embarazos previos fue 7,2 (IC 95% 2,7 a 18,7).

La obesidad, estimada mediante el peso pregestacional, índice de masa corporal, circunferencia braquial media y pliegue tricípital, estuvo directamente relacionada a preeclampsia en este estudio. Pero, lo más llamativo fue la tendencia lineal en el aumento del riesgo en los sucesivos terciles del pliegue tricípital y circunferencia media braquial con respecto del IMC. Otros autores, como Saftlas <sup>(5)</sup>, Villegas <sup>(6)</sup>, CLASP <sup>(17)</sup>, Sabai <sup>(11,18)</sup>, Williams <sup>(19)</sup>, Cooper <sup>(20)</sup>, Stone <sup>(13)</sup>, Marcoux <sup>(21)</sup> Atkinson <sup>(3)</sup>, encontraron una asociación entre obesidad y preeclampsia.

Saftlas <sup>(5)</sup> encontró que el riesgo de preeclampsia en mujeres con IMC mayor de 29 era leve, llegando a un OR de 1,81 (IC 95% 0,7 a 4,5)

En resumen, los resultados de este estudio sugieren que la preeclampsia está fuertemente relacionada al peso incrementado antes de la gestación y a algunos otros factores de riesgo, como la edad madura y el antecedente de preeclampsia en embarazos previos. Las mujeres que tienen este importante factor de riesgo de obesidad y otros descritos por otros autores deben ser cuidadosamente controladas y orientadas para reducir la incidencia y complicaciones de este desorden hipertensivo.

#### AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer la amable colaboración de la obstetrix Kathie Mier en el enrolamiento de pacientes.

Esta investigación fue financiada totalmente por la Oficina de Investigación de la Universidad Particular Norbert Wiener.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. **Cifuentes B.** Obstetricia de Alto Riesgo. 4ª Edición, Colombia: Editorial, XYZ Editores, 1998: 526, 538..
2. **Pacheco J.** Update on the management of hypertension induced by pregnancy. *Hypertension* 1995; 1(3): 110-7.
3. **Atkinson JO, Mahomed K, Williams MA, Woelk GB, Mudzamiri S, Weiss NS.** Dietary risk factors for preeclampsia among women attending Harare Maternity Hospital Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 1998; 44(4): 86-92.
4. **Sánchez S, Ware-Jauregui S, Larrabure G y col.** Factores de riesgo de preeclampsia en mujeres peruanas. *Ginecol Obstet* 2001; 47: 102-11.
5. **Saftlas A, Wang W, Rish H, Woolson R, Wsu C, Bracken M.** Prepregnancy body mass index and gestational weight gain as risk factors for preeclampsia and transient hypertension. College of Public Health University of Iowa, Iowa City, IA, USA, 2001.
6. **Villegas A.** Incidencia y factores de riesgo asociados a preeclampsia-eclampsia: estudio en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima-Perú. (Tesis de bachiller). Universidad Nacional de San Agustín. Arequipa 1997.
7. **Mantel N.** Chi-square tests with one degree of freedom: extensions of the Mantel Haenszel procedure. *I Am Stat Assoc* 1963; 58: 690-700.
8. **Serrano J y col.** Toxemia gravídica: algunos aspectos epidemiológicos. Abstracto 110. VIII Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología, 1985.
9. **Arauzo G.** Hipertensión arterial inducida por el embarazo en el Hospital de Tingo Maria. *Hipertensión* 1996; H(1): 24-9.
10. **Obed SA, Wilson JB, Elkins IE.** Eclampsia: 134 consecutive cases. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 45 (2): 97-103.
11. **Sabai BM, El-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A.** Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1011-6.
12. **Sabai BM, Mercer B, Sarinoglu C.** Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1408-12.
13. **Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL.** Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet-Gynecol* 1994; 83 (3): 357-61.
14. **Hargood JL, Brown MA.** Pregnancy-induced hypertension: recurrence rate in second pregnancies. *Med J Aust* 1991; 154: 376-7.
15. **Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R.** Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 131-40.
16. **Richardson BE, Baird DD.** A study of milk and calcium supplement intake and subsequent preeclampsia in a cohort of pregnant women. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 667-73.
17. **CLASP.** A randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619-29.
18. **Sabai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al.** Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *N Engl J Med* 1993; 329: 1213-8.
19. **Williams MA, Zingheim RZ, King IB, Zebelman AM.** Marine polyunsaturated fatty acids in maternal erythrocytes and risk of preeclampsia. *Epidemiology* 1995; 6: 232-7.
20. **Cooper DW, Liston WA.** Genetic control of severe preeclampsia. *J Med Genet* 1979; 16: 409.
21. **Marcoux S, Brisson J, Fabia J.** The effect of cigarette smoking on the risk of preeclampsia and gestational Hypertension. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 950-7.