

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

UNAN-MANAGUA.

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

HOSPITAL ALEMAN NICARAGUENSE



TESIS PARA OPTAR A TITULO DE ESPECIALIDAD

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Factores de riesgo asociados a Preclampsia-eclampsia en mujeres hospitalizadas en el Hospital Alemán Nicaragüense, durante el periodo comprendido de noviembre 2018 a febrero del 2019.

Autor: Dr. Víctor Manuel Cantillano Aburto.
Médico residente de ginecología y obstetricia de HAN.

Tutor: Dra. Alma Iris Ortiz Meléndez.
Médico especialista de ginecología y obstetricia de HAN

Managua, 08 Marzo, 2019

OPINION DEL TUTOR MONOGRAFICO

La preclampsia constituye la complicación médica más frecuente en el embarazo, es por eso que estudios relacionados con este indicador de morbi-mortalidad materna y perinatal es de vital importancia, ya que dentro de sus resultados se encuentra la muerte materna y las complicaciones perinatales, en los últimos años se ha visto un incremento en el número de casos de preclampsia y un incremento de ingresos a las salas de neonatología por complicaciones perinatales secundarias a la misma constituyendo un reto para el gineco-obstetra en el contexto actual.

Este trabajo monográfico inicio durante tu rotación por sala de alto riesgo obstétrico HAN, , con la colaboración de Dra. Valeria Larios especialista en medicina materno-fetal, donde lograste comprender la complejidad y la implicancia y repercusión de esta patología, dada la incidencia de la enfermedad y el número de casos ingresados en el hospital no hubieron limitantes mayores que no se pudieran superar, logramos establecer y reconocemos que hay factores significativos, te felicito por el empeño y dedicación, el camino a seguir aun es largo y habrá mayores retos. Éxito.

Dra. Alma Iris Ortiz Meléndez.
Médico especialista de ginecología y obstetricia

Índice.

Introducción.....	1
Antecedentes.....	3
Justificación.....	5
Problema.....	6
Objetivos.....	7
Hipótesis.....	8
Marco teórico.....	9
Diseño metodológico.....	29
Resultados.....	34
Discusión.....	36
Conclusiones.....	38
Recomendaciones.....	39
Referencias.....	40
Gráficos.....	45

INTRODUCCIÓN

La pre-eclampsia se define como un síndrome multisistémico, de gravedad variable y específico del embarazo, que se caracteriza por reducción de la perfusión sistémica, generada por vasoespamo y activación de los sistemas de coagulación.

Es una de las complicaciones más frecuentes y graves del embarazo. En el mundo, un estimado de 600,000 mujeres mueren cada año por causas relacionadas con la pre-eclampsia. Un 99% de esas muertes ocurren en los países en vías de desarrollo. ⁽¹⁾ Su incidencia varía del 5 al 10% de los embarazos. En Latinoamérica, la morbilidad perinatal es del 8 al 45% y la mortalidad del 1 al 33%.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en mayo de 2012 cada día mueren 800 mujeres por causas prevenibles relacionadas con el embarazo y el parto; correspondiendo un 99% de la mortalidad materna a los países en desarrollo, siendo mayor en zonas rurales y comunidades pobres.

Informes recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estiman que la preeclampsia es directamente responsable de 70 000 muertes maternas anualmente en todo el mundo. En 2015 se estimaron unas 303 000 muertes de mujeres durante el embarazo y el parto o después de ellos. Siendo en los países del primer mundo sólo 12 defunciones maternas por cada 100 000 nacidos vivos, mientras que en países en desarrollo fue de 239 por 100 000, siendo la mortalidad materna mayor en las zonas rurales y en las comunidades más pobres y con mayor riesgo de complicaciones y muerte en las gestantes adolescentes.

La preeclampsia-eclampsia es una de las tres principales causas de morbi-mortalidad materna y fetal en Estados Unidos de América. La incidencia se estima en 3 a 10 % de mujeres embarazadas, lo que representa 15% de las causas de mortalidad materna y de 20 a 25% de las causas de mortalidad perinatal.

En México, en el año 2004, se reportaron 1,239 casos de preeclampsia, a su vez, esta patología representó la primera causa de muerte materna con un total de 16 defunciones (correspondiente al 29.5 % del total de defunciones).

En nuestro país (Nicaragua) los trastornos por hipertensión durante el embarazo constituyen una complicación de la gestación que afecta al 5-10% de las embarazadas y es responsable de un elevado número de muertes maternas; además es causa importante de mortalidad perinatal. Entre los principales factores de riesgo para esta patología se señalan: edad (menor de 20 y mayor de 35 años); ganancia exagerada de peso (mayor de 2 kg por mes); bajo nivel socioeconómico; multiparidad; embarazos múltiples; antecedentes de hipertensión arterial crónica, etc.

Debido a que hasta la fecha no se conocen los mecanismos exactos de la génesis de la preeclampsia, así como tampoco existen pruebas de tamizaje confiables, es difícil desarrollar estrategias racionales de prevención. Las actuales estrategias de prevención se centran básicamente en dos grupos: suplementación nutricional y terapia farmacológica.

Con esta investigación pretendemos estimar la asociación entre la presencia de algunos factores de riesgo y la pre-eclampsia en sus diferentes formas de presentación, con el fin de obtener información que contribuya a una mayor comprensión del fenómeno, con miras a conseguir un diagnóstico más temprano y oportuno, al establecer un perfil de riesgo en nuestra población obstétrica, con miras a tratar de disminuir la morbi-mortalidad materno-infantil que ocasiona este síndrome.

ANTECEDENTES

El síndrome hipertensivo gestacional complica aproximadamente el 7–13% de todas las gestaciones, aunque su incidencia varía en dependencia de la población estudiada.

En países desarrollados se han reportado incidencias que oscilan entre el 7 y 10% de las pacientes embarazadas; de las cuales el 20-25% corresponden a preeclampsia y el 70% a hipertensión gestacional. Con una tasa de mortalidad materna del 0-17% y una mortalidad fetal de un 10-37%.

Casana realizó su estudio el 2014 en Perú, cuyo objetivo fue demostrar que la obesidad, la primipaternidad, la multiparidad, el intervalo intergenésico prolongado y el antecedente de preeclampsia de inicio precoz son factores de riesgo de preeclampsia recurrente en el Hospital Santa Rosa de Piura durante el periodo 2012 – 2013. Este estudio fue observacional, analítico, de casos y controles, que evaluó a 99 gestantes distribuidas en dos grupos, los casos: 33 gestantes con preeclampsia recurrente y los controles: 66 gestantes sin preeclampsia recurrente. Este autor reportó que la edad promedio para el grupo de casos fue $29,94 \pm 4,99$ años y para el grupo control fue $27,56 \pm 4,45$ años ($p < 0,05$). En relación a los factores de riesgo asociados a recurrencia de preeclampsia se tuvo que en los casos y controles la obesidad estuvo presente en 24,24% y 15,15% respectivamente ($p > 0,05$) (OR = 1,79 IC 95% [0,63 – 5,08]; la multiparidad en 48,48% y 18,18% respectivamente ($p < 0,01$) (OR = 4,24 IC 95% [1,68 – 10,69]; la primipaternidad en 39,39% y 13,64% respectivamente ($p < 0,01$) (OR = 4,12 IC 95% [1,53 – 11,09]; el intervalo intergenésico prolongado en 51,52% y 15,15% respectivamente ($p < 0,001$) (OR = 5,95 IC 95% [2,28 – 15,52] y el antecedente de preeclampsia precoz en 30,30% y 0% respectivamente ($p < 0,001$). Finalmente dicho estudio concluyó que la multiparidad, primipaternidad, intervalo intergenésico prolongado y el antecedente de preeclampsia precoz resultaron ser factores de riesgo asociados a preeclampsia recurrente.

Valdés y Hernández, realizaron en el año 2014 su estudio en Cuba, cuyo objetivo fue identificar los factores de riesgo asociados a la preeclampsia. Esta investigación fue un estudio de casos y controles realizado en el Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto" entre enero de 2012 y diciembre de 2013. Se conformó la muestra con 128 pacientes,

divididos en dos grupos; 64 con preeclampsia en el grupo estudio y 64 sanas en el grupo control escogidas al azar. Se recogieron los datos mediante una encuesta y la revisión de la historia clínica para analizar las variables del estudio. Como resultados reportaron que los factores que influyeron en la preeclampsia fueron la edad materna de 35 años o más (OR= 4,27), el sobrepeso materno al inicio de la gestación (OR= 2,61), la nuliparidad (OR= 3,35) y el antecedente familiar de madre con preeclampsia (OR= 7,35) o hermana (OR= 5,59); no así las afecciones propias de la gestación, la ganancia global de peso, ni los antecedentes obstétricos desfavorables. Concluyeron que la mayoría de los factores de riesgo para preeclampsia no son modificables, por lo que se requiere una esmerada atención prenatal que garantice el diagnóstico precoz y el manejo oportuno de esta entidad.

En Nicaragua son escasos los estudios que buscan abordar a fondo este tema y los realizados hasta ahora, se han enfocado principalmente en la complicación más temida de esta patología: La eclampsia.

Zepeda (HEODRA) realizó un estudio estratificado en un periodo de tres años, incluyó a todas las pacientes con diagnóstico de preeclampsia/eclampsia en el periodo comprendido entre marzo 2009-diciembre 2011, el universo fue 12947, la muestra total fue 492, la relación casos controles fue 1:2 La prevalencia encontrada de preeclampsia/eclampsia fue de 3.8%, siendo la más frecuente la preeclampsia moderada con el 76.8%, 16.7% fueron preeclampsia graves y 6.5% como eclampsias. Los factores de riesgo que resultaron con asociación estadísticamente significativa fueron: la nuliparidad, ser procedente de un hogar pobre (88% en casos y 75% controles), la ganancia aumentada de peso, la obesidad y los períodos intergenésicos mayores o iguales a 5 años. De las pacientes preeclámpicas 50% eran menores de 20 años, 56.9% de los controles tenían entre 20-35 años, 60% de los controles procedente de área rural, 59.2% de los casos eran solteras en comparación con los controles con solo el 31% que tenían este estado civil. Tanto en los casos como en los controles el estado escolar alcanzado era la primaria.

JUSTIFICACIÓN

La preeclampsia como trastorno multisistémico de etiología desconocida, representa una de las causas más importantes de morbilidad materna y perinatal en el mundo, con un alto porcentaje de muerte materna por preeclampsia-eclampsia en países donde el control prenatal no es adecuado, estimándose un total de 50,000 por año.

Se decidió enfocar el estudio en este aspecto, con el propósito de brindar más información al personal de salud de cuáles son los factores mayormente asociados y de esta forma intervenir de manera temprana en el control de factores de riesgo,

A través de la identificación de los factores de riesgo se permitirá realizar un diagnóstico precoz y oportuno que permitiera, obtener información que contribuya a una mayor comprensión del fenómeno, con miras a conseguir un diagnóstico más temprano y oportuno, así como aplicar medidas terapéuticas adecuadas con la finalidad de disminuir la morbilidad materno - fetal asociado a esta patología.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a preclamsia, nivel de asociación y riesgo atribuible en pacientes del HAN, durante el periodo de noviembre 2018 a febrero del 2019?

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la asociación de factores de riesgo con preeclampsia y su riesgo atribuible en HAN durante el periodo de noviembre 2018 a febrero del 2019

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- identificar los principales factores de riesgo para preclampsia de las pacientes en estudio.
- Describir la asociación de los factores de riesgo de preclampsia.
- Determinar el riesgo atribuible de los principales factores de riesgo.

HIPÓTESIS

H1: Las variables: primigravidez, tiempo exposición a esperma menor de 6 meses y antecedente de preclampsia son los factores de riesgo con mayor asociación estadística porque están basados en mecanismo moleculares inmunológicos

H0: los factores de riesgos ambientales y socio demográficos tienen menos fuerza de asociación estadística que los factores obstétricos.

MARCO TEÓRICO

HISTORIA

La preeclampsia-eclampsia se conoce desde hace mucho tiempo y ya en la antigua literatura médica egipcia, china, india y griega, se mencionan relatos al respecto. Si bien las referencias no son específicas, una de las menciones más antiguas figura en el papiro de Kahum, que data del año 2200 a C. En 1893, Griffith traduce el precepto número 33 de la tercera página del papiro como: “prevenir a la mujer de mordidas y sacudidas sobre la mandíbula el día del parto”.

En las descripciones iniciales de la enfermedad, se incluía a la eclampsia dentro del grupo de las epilepsias, citando al útero como uno de los sitios de origen de la enfermedad y especificando que éste debía ser gestante.

Si bien la eclampsia es un cuadro dramático, no resulta asombroso que las referencias médicas sean escasas, dado que inicialmente la obstetricia era practicada fundamentalmente por comadronas.

Las descripciones en la literatura médica comienzan en Francia, puesto que es allí donde los clínicos inician la práctica de la obstetricia a gran escala.

Viardel, Portal, Peu y De la Motte, presentan sus relatos entre 1700 y 1800. Los textos de Burton y Exton (1751) citan la enfermedad, pero sin hacer referencias a las convulsiones; y Mauriceau (1668) las describe en presencia de severa hemorragia. Posteriormente, en su edición de 1694, Mauriceau enuncia varios aforismos sobre la enfermedad, haciendo referencias a la presencia de convulsiones, tanto antes como después del parto, al riesgo de muerte, tanto materna como fetal, a la mayor prevalencia de la enfermedad en primigestas y atribuye las convulsiones a un exceso de sangre "caliente" en el útero que, volcado al torrente circulatorio, estimularía al sistema nervioso, diferenciando de esta manera a la eclampsia de la epilepsia.

En 1797, Demannet relaciona las convulsiones con el edema. Rayer describe la proteinuria 1840 y recién en 1874 Mahomed asocia a la hipertensión arterial con el síndrome.

Si bien no existe acuerdo sobre el origen del término eclampsia, algunos autores lo atribuyen a Hipócrates, en el sentido de *epilepsia puerilis* o en forma metafórica haciendo referencia a la "llama vital de la pubertad y edades vigorosas de la vida".

ETIOLOGÍA

En la etiología de la preeclampsia, si bien es cierto se desconoce el agente causal específico (13); sin embargo se han propuesto diversas teorías con respecto a su origen entre las que se encuentran:

-Invasión trofoblástica anormal o deficiente implantación

- Desequilibrio en la angiogénesis

- Alteraciones de la coagulación

- El daño endotelial vascular

- Inadaptación Cardiovascular

- Mala adaptación inmunológica

- Predisposición genética

- Respuesta inflamatoria exagerada

- Aumento de estrés oxidativo

FISIOPATOLOGÍA

La actual evidencia científica señala que la placenta es el órgano central en el desarrollo de la PE. En el embarazo normal, la formación vascular placentaria ocurre mediante tres mecanismos: 1) Vasculogénesis, en la cual hay nueva formación de vasos sanguíneos. 2) Angiogénesis caracterizada por crecimiento de nuevos capilares en preexistentes vasos sanguíneos; y 3) Pseudovasculogénesis o remodelación de las arterias espirales uterinas.

Desde el día 21 de la gestación, los factores angiogénicos solubles son expresados en células trofoblásticas, decidua materna y macrófagos y median el proceso de angiogénesis. Diferentes factores angiogénicos son expresados en la placenta; sin embargo, los más importantes mediadores del desarrollo vascular placentario son el factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) y el factor de crecimiento placentario (FCP). Existen varias formas del FCVE incluyendo el FVCE-A, el FVCE-B, el FVCE-C, y el FVCE-D. FVCE-A se expresa extensivamente en la unidad útero-placentaria e induce angiogénesis y desarrollo vascular placentario a través de la unión a los receptores de alta afinidad tirosina quinasas Flt1 and KDR localizados en la membrana de la célula endotelial. El FCP está expresado esencialmente en el sincitiotrofoblasto y estimula también angiogénesis al unirse exclusivamente al receptor Flt1. La remodelación de las arterias espirales es el otro mecanismo esencial para el establecimiento de la circulación útero-placentaria. Este es caracterizado por la invasión del citotrofoblasto a la pared de las arterias espirales, donde reemplaza las células endoteliales, disminuyendo la resistencia vascular sanguínea e incrementando el flujo sanguíneo a la placenta y el transporte de nutrientes y oxígeno al feto. Se postula que la preeclampsia, sobre todo la de inicio temprano en el embarazo, se desarrolla en dos estadios:

- El primer estadio (antes de las 20 semanas) involucra una pobre invasión placentaria en el miometrio y la vasculatura uterina; es este estadio no hay manifestaciones clínicas.

- El segundo estadio se manifiesta por las consecuencias de la pobre placentación, provocado por la relativa hipoxia placentaria y la hipoxia de reperfusión, lo cual resulta en daño al

sincitiotrofoblasto y restricción del crecimiento fetal. El eslabón entre la hipoxia placentaria relativa y el síndrome clínico materno incluye una cascada de mecanismos secundarios incluyendo el desbalance entre factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos, estrés oxidativo materno, y disfunción endotelial e inmunológica.

La falla de la invasión trofoblástica ha sido atribuida a dos factores interrelacionados:

1. una mal adaptación inmune paterno-materna
2. un proceso inflamatorio generalizado y estrés oxidativo que últimamente conduce a disfunción placentaria y disfunción endotelial.

MECANISMOS ASOCIADOS CON LA PREECLAMPSIA **IMPLANTACIÓN ANORMAL Y VASCULOGÉNESIS**

Uno de los mecanismos principales en la patogenia de la preeclampsia es el de la insuficiencia placentaria debida a una remodelación deficiente de la vasculatura materna de perfusión en el espacio intervelloso. En un embarazo normal, el citotrofoblasto fetal invade las arterias uterinas espirales maternas reemplazando el endotelio, y las células se diferencian en citotrofoblasto endotelioide. Este proceso complejo resulta en la transformación de vasos sanguíneos de pequeño diámetro y alta resistencia vascular en vasos de baja resistencia y alta capacitancia, asegurando así una distribución adecuada de la sangre materna a la unidad útero-placentaria en desarrollo. En la paciente predestinada a desarrollar preeclampsia, defectos en este proceso de transformación vascular aún no del todo comprendidos conducen a una entrega inadecuada de sangre a la unidad útero-placentaria en desarrollo e incrementa el grado de hipoxemia y estrés oxidativo y del retículo endoplásmico

Los mecanismos exactos responsables de la invasión trofoblástica y remodelación vascular defectuosas no están del todo claros; sin embargo, recientes investigaciones permiten entender mejor los mecanismos anteriormente mencionados. Recientemente, investigadores

han mostrado evidencia que la señalización NOTCH (NOTCH es una proteína transmembrana que sirve como receptor de señales extracelulares y que participa en varias rutas de señalización con el cometido principal de controlar los destinos de la célula) es vital en el proceso de invasión del trofoblasto y remodelación vascular. La ausencia de NOTCH2 se asociaría con reducción del diámetro vascular y afectaría la perfusión placentaria. Además, los investigadores demostraron en modelos de preeclampsia que los citotrofoblastos endovasculares y perivasculares carecían de JAG1 (que es un ligando del NOTCH2)

Otros estudios sugieren que la variabilidad en los genes del sistema inmune que codifican las moléculas del complejo de histocompatibilidad y de los receptores de las células asesinas naturales puede afectar la placentación. Así, ciertos tipos de combinaciones entre moléculas del complejo de histocompatibilidad y genes de receptores de las células asesinas naturales se correlacionan con el riesgo de desarrollar preeclampsia, aborto recurrente y restricción del crecimiento fetal.

ACTIVACIÓN Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio vascular materno en la paciente predestinada a desarrollar preeclampsia es objeto de variados factores que se generan como consecuencia de hipoxia e isquemia placentaria ⁽¹³⁾. El endotelio vascular tiene roles importantes, incluyendo el control del tono de la capa de músculo liso a través de la liberación de factores vasoconstrictores y vasodilatadores, así como la liberación de diferentes factores solubles que regulan la anticoagulación, y funciones antiplaquetarias y fibrinolíticas. Se ha encontrado alteraciones de la concentración en la circulación de muchos marcadores de disfunción endotelial en mujeres que desarrollan preeclampsia ⁽¹³⁾. Esto sugiere que la preeclampsia es un desorden de la célula endotelial. El hecho que esta disfunción endotelial se pueda demostrar antes que la preeclampsia se desarrolle floridamente apoya esta teoría.

El estado materno influye la respuesta endotelial a factores derivados de la isquemia e hipoxia placentaria en la preeclampsia. Hay evidencia de que la obesidad incrementa el riesgo de

preeclampsia. Un índice de masa corporal mayor de 39 incrementa en 3 veces el riesgo de preeclampsia. Los mecanismos que explican la influencia de la obesidad en la preeclampsia no están del todo dilucidados.

Existe la teoría del rol protector de la endotelina tipo A (ETA), antagonista de la endotelina-1 (poderoso vasoconstrictor), en la preeclampsia. Una variedad de factores angiogénicos (sFlt-1, AT1AA, TNF- α) antagonizan la acción de ETA ,

FACTORES INMUNOLÓGICOS

Diversos estudios han reportado que la preeclampsia aparece con más frecuencia durante el primer embarazo; es mayor su incidencia cuando ocurre cambio de paternidad y disminuye su incidencia mientras mayor sea la actividad sexual que antecede a la concepción.

Estos hechos se compaginan con la idea de la existencia de mecanismos inmunes involucrados en el proceso, por lo que algunos investigadores han propuesto que el reconocimiento inmunológico en el embarazo es esencial para el éxito del mismo, pues de además de prevenir el rechazo del hemialoinjerto (la mitad de la carga genética es paterna), faculta el estímulo para la descarga de citocinas y factores de crecimiento, los cuales promueven la progresión y desarrollo del producto de la concepción.

En la preeclampsia se han encontrado diferentes alteraciones inmunológicas. Con relación al compromiso de la inmunidad humoral, se han reportado disminución en los niveles circulantes de inmunoglobulinas (IgG e IgM), de anticuerpos bloqueadores y, de las fracciones del complemento C3 y C4.

En la preeclampsia existe, en contraste con embarazos normales, una respuesta inadecuada de anticuerpos maternos, donde el sistema retículo endotelial no elimina los antígenos fetales que pasan a su circulación, con lo que se forman complejos inmunes, que causan daño vascular y activación del sistema de coagulación.

En referencia a la inmunidad celular, se sabe que los antígenos fetales inducen reacciones de inmunidad mediada por células. Por otra parte, se sabe que la decidua media el reconocimiento inmunológico del trofoblasto. Además, se ha identificado un antígeno del sistema mayor de histocompatibilidad con escasa heterogeneidad (pocos epítopes) conocido como HLA-G, que se encuentra expresado casi exclusivamente a nivel del citotrofoblasto, y que se piensa está en relación con el reconocimiento y mantenimiento del embarazo.

También se ha hallado en la preeclampsia una mayor actividad de los neutròfilos, lo que contribuye a la lesión vascular por liberación de diferentes agentes.

La naturaleza de la hipertensión que surge en la gestación indica que la elevación anormal de la presión arterial depende los factores humorales, que producen vasoespasmo en el árbol vascular. Existen pruebas de que la preeclampsia procede de un deterioro de la interacción fisiológica que se produce en gestaciones normales entre los autacoides vasodilatadores, como prostaciclina (PGI₂) y óxido nítrico, y los vasoconstrictores, angiotensina II, tromboxano A₂ (TXA₂), serotonina y endotelina.

Los autacoides son mediadores locales de funciones biológicas importantes y se producen a demanda cerca de su lugar de acción. En la placenta no enervada y en las arterias útero-placentarias, el control de la hemodinámica depende considerablemente de ellos.

Con respecto a la preeclampsia, PGI₂ y TXA₂ son los eicosanoides más importantes. El TXA₂, es el principal producto de la actividad de la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidònico en las plaquetas; es un potente vasoconstrictor y un estímulo para la agregación plaquetaria. PGI₂, el principal producto ciclooxigenasa de las células endoteliales, ejerce un efecto opuesto sobre el tono vascular y la función plaquetaria.

Un aumento del cociente TXA₂/PGI₂ puede ser la causa de la destrucción selectiva de las plaquetas y puede explicar la reducción del flujo uteroplacentario con trombosis de las arterias espirales e infarto placentario que se produce en la preeclampsia; que en su forma grave a veces va acompañada de hemólisis microangiopática.

Aunque el concepto del desequilibrio PGI₂/TXA₂ explica muchas de las características de la preeclampsia, sigue sin conocerse si este desequilibrio es el principal mecanismo patogénico que actúa en el proceso de la enfermedad.

FACTORES GENETICO-HEREDITARIOS

No existe un solo gen para la preeclampsia, pero probablemente hay un grupo de polimorfismos genéticos maternos que, cuando se asocian con factores ambientales, predisponen a la mujer a esta enfermedad. La hipótesis de transmisión recesiva de genes maternos parece lo más probable ⁽¹⁷⁾. Además, los genes del feto también parecen contribuir al desarrollo de la preeclampsia. Factores ambientales pueden afectar la expresión de estos genes „predisponentes“. Por lo conocido hasta ahora, la preeclampsia puede resultar una enfermedad hereditaria asociada a un gen materno recesivo; la expresión de la enfermedad depende entonces del padre.

Las mujeres nacidas de embarazos complicados por preeclampsia tienen ellas mismas mayor riesgo de esta complicación. Lo mismo ocurre en las nueras de mujeres que tuvieron preeclampsia. De manera similar, el riesgo de esta complicación para la mujer cuya pareja ha tenido un niño con otra mujer en un embarazo con preeclampsia es el doble que el riesgo de las mujeres sin historia familiar en ambas familias. Como tal, existe un claro rol paterno en la génesis de esta complicación, así como lo hay en el fenómeno de la implantación (embarazos molares, donde se observa una disomía unipaterna paterna). Por ello, es muy probable que la preeclampsia involucra una huella genómica paterna de ciertos genes: IGF2, alele T235 del gen angiotensina, factor V de Leiden y la metil tetra-hidrofolato reductasa (MTHFR). Hay otros genes candidatos, localizados en los cromosomas 1, 3, 4, 9 y 18

FISIOLOGÍA DE LA PLACENTACIÓN

En el embarazo normal, los citotrofbastos se diferencian en varias subpoblaciones especializadas, con roles claves en gobernar el crecimiento y desarrollo del feto. De manera de invadir la decidua, las células trofoblásticas necesitan reconocer los diferentes componentes de la membrana de la decidua y, cadherina) de la matriz extracelular (integrinas y separarlos (metaloproteasas).

para controlar esta invasión, el endometrio modifica la composición de su matriz extracelular (MEC), segrega el factor de crecimiento transformante (TGF)- β y los inhibidores de metaloproteasas tisulares (IMPT). Además, la decidua es colonizada por células del sistema inmune (células NK, linfocitos y macrófagos), que son responsables de la producción local de citoquinas, que promueven o inhiben la invasión trofoblástica. En una primera etapa, el citotrofbasto tiene un fenotipo proliferativo, hasta las 12 semanas de gestación. Existe una hipoxia relativa, con incremento del factor de transcripción inducido por la hipoxia (HIF-1a), del transformador del factor de crecimiento (TGF- α 3), de citoquinas inflamatorias y del factor de crecimiento vascular (VEGF). La capacidad de adhesividad es esencial para prevenir la descamación de la célula trofoblástica por el flujo sanguíneo contracorriente y su diseminación por la sangre a sitios ectópicos del organismo materno. La adherencia de las células trofoblásticas extravilosas (CTEV) a los componentes MEC (colágeno IV, laminina, proteoglicanos, heparán sulfato, entactina y fibronectina) requiere la intervención de receptores en la membrana plásmica, que permite a la célula identificarlos y luego unirse a ellos. Estos receptores son las integrinas y cadherinas. Las integrinas son glicoproteínas heterodiméricas con dos subunidades, la a y la b. Su combinación forma muchas integrinas, que se unen a diversos componentes de la MEC. Cuando las células citotrofbásticas cambian de proliferativas (en la base de las vellosidades de anclaje) a intersticiales (en la porción más profunda de la decidua y de las arterias espirales), varía el perfil de las integrinas. Las CTEV proliferativas expresan solo integrina α 6 β 4 (receptor para laminina, un componente de la membrana basal) y, cuando migran (al volverse invasoras), adquieren la capacidad de expresar integrina α 5 β 1 (receptor de fibronectina).

Cuando las células citotrofoblásticas se vuelven intersticiales, también aparecen las integrinas $\alpha 1 \beta 1$ (laminina y receptores de colágeno tipos I y IV), $\alpha v \beta 1$ y $\alpha v \beta 3$ (receptor de vitronectina). Esta segunda etapa empieza a las 12 semanas de gestación. El citotrofoblasto de las vellosidades troncales toma un fenotipo invasor (trofoblasto extravelositario), mediado por cambios de pO_2 en el espacio intervelloso, encontrándose disminución del factor inducido por hipoxia (HIF)-1 α y del factor de crecimiento transformante (TGF)- $\alpha 3$.

La preeclampsia se caracteriza por hipertensión y proteinuria. Es secundaria a una anomalía en la invasión de las arterias espirales uterinas por las células citotrofoblásticas extravelosas (CTEV), asociada a alteraciones locales del tono vascular, del balance inmunológico y del estado inflamatorio, algunas veces con predisposición genética. La preeclampsia es una enfermedad temprana del embarazo, considerada como una forma de aborto espontáneo incompleto, pero que se expresa tarde en el embarazo,

El factor de inicio en preeclampsia sería la reducción de la perfusión uteroplacentaria, como resultado de la invasión anormal de las arteriolas espirales por el citotrofoblasto. El endotelio, importante órgano endocrino, grande y muy activo, responsable de un número de funciones fisiológicas vitales, está involucrado en la patogénesis de la preeclampsia.

En la preeclampsia, la resistencia decidual, más poderosa que la invasión trofoblástica, previene a las CTEV de alcanzar las arterias espirales.

Las CTEV invasoras se diferencian anormalmente a sincitio (células gigantes), que pierden su poder de penetración.

Un hallazgo relacionado es la mayor frecuencia de preeclampsia y RCIU en nulíparas (75% de los casos); esto puede asociarse con el hecho de que las arterias colonizadas en un primer embarazo pueden ser invadidas más fácilmente en embarazos subsiguientes. El rol de las células asesinas naturales deciduales (NK) puede explicar por qué se facilita una invasión subsiguiente; se puede pensar en una memoria endometrial de los anticuerpos paternos. La preeclampsia ocurre de manera similar en nulíparas y multíparas que han cambiado de pareja (3,2 y 3%), pero es menor en multíparas con la misma pareja (1,9%). Un hallazgo similar se

nota en embarazos luego de donación de ovocitos, donación de esperma o un largo periodo de anticoncepción.

Por ello, se debe considerar a la preeclampsia como una enfermedad más de primipaternidad que de primigravidez (21). En la preeclampsia, la segunda invasión trofoblástica no ocurre o es incompleta, debido a la falta de „tapones“ intravasculares. Esto se expresa por la persistencia de vasoconstricción uterina. El ingreso de sangre a los espacios intervillosos es menor. La consecuencia es la hipoxia, con aumento de la peroxidación lipídica y de la relación tromboxano A₂/prostaciclina (TXA₂/PGI₂), lo cual acentúa la vasoconstricción y la agregación de plaquetas, condicionando la RCIU. Frecuentemente, se encuentra trombosis y depósitos de fibrina diseminados en la placenta, en esta enfermedad. Además, la hipoxia aumenta la producción de endotelina (ET)-1 y disminuye la de óxido nítrico (NO).

La ausencia de „tapones“ intravasculares en la preeclampsia explica el por qué la PO₂ en las arterias espirales deciduales es menor que la que se observa en presencia de estos tapones; esto resulta en mayor peroxidación lipídica y menor relación PGI₂/TXA₂, con vasoconstricción y agregación plaquetaria. La disminución de PO₂ también ocasiona el aumento de ET-1 y, en combinación con la disminución de la fuerza mecánicas en la pared vascular, una disminución en NO en las arterias espirales del miometrio y la decidua. El efecto estimulante de ET-1 en la liberación de NO parcialmente compensa esta disminución de NO.

Además, la ausencia de tapones (que resulta en presión alta relativa en las lagunas sanguíneas) es responsable del aumento en la tasa de abortos espontáneos y la „falla en prosperar“ del feto observada en pacientes con riesgo de desarrollar preeclampsia.

Entonces, la preeclampsia se caracteriza por aumento en la resistencia vascular sistémica, presencia de reactividad vascular y modificación en la distribución del flujo sanguíneo en la pelvis, todo lo cual precede el inicio de la hipertensión. Lo anterior sugiere una falla en la regulación de los factores vasomotores normales del embarazo.

Finalmente, la hipoxia crónica puede inducir la transcripción de algunos genes (23), como el de ET-1 (vasoconstrictor), de la enzima convertidora de angiotensina (hipertensora), del

activador del plasminógeno (que estimula la formación de TGF- β activa, que inhibe la invasión de CTEV) y de la ciclooxigenasa-1 (COX-1, una enzima comprometida en la producción de prostaglandinas).

El trofoblasto extraveloso invade los tejidos uterinos maternos, contactando directamente las células estromales con las células inmunes maternas. Un grupo de dicho trofoblasto extraveloso, el trofoblasto endovascular, es el que inicialmente ocluye el lumen de las arterias espirales („tapones“) y se pone en contacto directo con la sangre materna. Se conoce que, es importante la apoptosis de ambos tipos de trofoblasto para la función normal del trofoblasto

En la preeclampsia o RCIU, hay alteración de la regulación de la apoptosis en el trofoblasto viloso y/o extraviloso, que resulta en alteración de la invasión y/o derrame del trofoblasto en la circulación materna,

FACTORES DE RIESGO DE PREECLAMPSIA

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

EDAD MATERNA: Es más frecuente en edades extremas (menores de 18 años y mayores de 35 años), predisponiendo a desarrollar cuadros de preeclampsia severa, en comparación con las gestantes con preeclampsia entre 18 y 35 años. Otros estudios mencionan que la preeclampsia está ligada fundamentalmente a mujeres jóvenes y nulíparas generalmente por presentar con mayor frecuencia placentas anormales. Por otro lado, la presencia de esta enfermedad en gestantes mayores de 35 años estaría ligado a la mayor frecuencia de enfermedades crónicas como HTA, DM e isquemia placentaria secundaria al aumento de lesiones escleróticas en las arterias del miometrio.

NÚMERO DE GESTACIONES: Hasta el momento, es algo incierto por qué el riesgo es mayor en las primigestas. Probablemente se deba a un mecanismo inmune: parece que estas pacientes habrían tenido una exposición limitada a los antígenos paternos presentes en el líquido seminal y en la unidad feto-placentaria, y estos antígenos han mostrado tener un papel en la patogénesis de la enfermedad. La exposición limitada al espermatozoides (primer coito y embarazo, embarazo tras inseminación artificial, multíparas que cambian de pareja) contribuiría como factor de riesgo para que la paciente desarrolle preeclampsia.

Se piensa que el sistema retículo-endotelial materno no eliminaría los antígenos fetales que pasan a la circulación materna, y por lo tanto se formarían inmunocomplejos que se depositarían en los vasos sanguíneos pequeños provocando daño vascular y activación de la coagulación con fatales consecuencias para el organismo de la gestante. Durante el primer embarazo se produciría este mecanismo inmunológico, pero a la vez, también se desarrollaría el fenómeno de tolerancia inmunológica, que evitará que la enfermedad aparezca en gestaciones posteriores, siempre que se mantenga el mismo compañero sexual. Así, el efecto protector de la multiparidad se pierde con un cambio de compañero. El fenómeno de tolerancia inmunológica disminuye con el tiempo y aproximadamente 10 años después de una primera gestación, la mujer ha perdido la protección que le confiere esta.

PARIDAD: Varios estudios consideran a este factor de riesgo como uno de los más importantes en el desarrollo de preeclampsia. Las nulíparas, con independencia de la edad, tienen mayor riesgo de presentarla y mayor posibilidad de presentar complicaciones, sobre todo cuando son menores de 20 años. Pudiendo triplicar el riesgo de preeclampsia y se considera a la multiparidad como un factor de protección siempre y cuando sea con la misma pareja. Considerando esto; la preeclampsia ocurre en el 3.9 % de las primíparas, en el 1.7% de las secundíparas y en el 1.8% multíparas. Cabe mencionar, que el efecto protector de embarazo previo contra Preeclampsia es transitorio. Pacheco indica que la preeclampsia ocurre de manera similar en nulíparas (3.2%) y multíparas (3%) que han cambiado de pareja.

ANTECEDENTES DE ABORTO: Sea inducido o espontáneo tiene efecto protector (35, 36). Los abortos inducidos podrían disminuir el riesgo relativo asociado con período intergenésico e incrementar el riesgo asociado con cambio de pareja .

El aborto protege contra la enfermedad a través de un mecanismo inmunológico, con la exposición a antígenos fetales a través de una gestación abortada, ello refuerza el desarrollo de tolerancia inmunológica materno fetal (es decir, causando “desensibilización”) en subsecuente embarazo con la misma pareja.

PERIODO INTERGENÉSICO: El riesgo de preeclampsia se incrementa con el intervalo intergenésico largo (37). Un estudio realizado en Noruega concluye que el riesgo de preeclampsia en un segundo o tercer embarazo estuvo directamente relacionado al tiempo transcurrido desde el embarazo previo, cuando el intervalo fue mayor o igual a 10 años el riesgo de preeclampsia fue el mismo que en mujeres nulíparas, ajustando con la presencia o ausencia de cambio de pareja y edad materna. La probabilidad estuvo incrementada por 1.12 veces por cada año transcurrido del intervalo intergenésico.

ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA EN EMBARAZO PREVIO: Este antecedente incrementa el riesgo de desarrollar preeclampsia en los posteriores embarazos hasta 7 veces, además se ha observado relación con el desarrollo de PIP. Aproximadamente el 40 – 50% de las multíparas con diagnóstico de preeclampsia habría desarrollado la enfermedad en una gestación anterior. El incremento del riesgo estaría asociado con polimorfismo genético, pero ninguno ha sido identificado. El riesgo de recurrencia se presentaría debido a la susceptibilidad de las gestantes que han manifestado la enfermedad con anterioridad debido al papel genético utilizando como mediador al sistema inmunológico. Sin embargo, un estudio realizado en Cuba refiere que por lo general, el segundo episodio es menos severo.

DIABETES MELLITUS: El efecto de esta enfermedad sobre el aumento de la incidencia de la preeclampsia probablemente esté relacionado con una variedad de factores que condicionan estrés oxidativo y daño endotelial (como la enfermedad renal subyacente), niveles elevados de insulina en el plasma, aumento de la resistencia a ésta, y metabolismo anormal de los lípidos. La diabetes gestacional altera el metabolismo de los carbohidratos

resultando en arterioesclerosis y disfunción en la filtración glomerular, predisponiendo a desarrollar preeclampsia. Además, se ha demostrado que la hiperglicemia perjudica la invasión y proliferación del citotrofoblasto en el primer trimestre.

OBESIDAD: Este factor se asocia especialmente a PE de inicio tardío y el riesgo es mayor a medida que aumenta el IMC. La obesidad provocaría un estado de inflamación crónica leve producido por las moléculas inflamatorias liberadas por los adipocitos, especialmente factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), lo cual podría contribuir o desencadenar la disfunción endotelial y el síndrome materno en la PIT. En la obesidad existe un aumento del gasto cardiaco y de la resistencia vascular periférica. El gasto cardiaco aumenta como resultado del incremento de la sangre circulante para cubrir la demanda metabólica, lo que a su vez aumentaría la frecuencia cardiaca. Además, existe una liberación de angiotensinógenos por adipocitos, produciendo vasoconstricción y retención de fluidos, producen un aumento de la presión arterial.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC): Diversos estudios mencionan un mayor riesgo de preeclampsia con un IMC de sobrepeso, predisponiendo a hacer un grado de PES que las preeclámpticas con un IMC normal. En un estudio se registró que un IMC de 26 a 29,9 duplicó el riesgo para presentar la enfermedad y con un IMC > 30 casi se triplicó. Una explicación probable a la correlación entre obesidad y preeclampsia sería que la hiperlipidemia es más frecuente en mujeres gestantes, esto predispondría a un aumento en la peroxidación lipídica, lo cual produciría disfunción celular y un desequilibrio en la síntesis de tromboxano y prostaciclina.

DIAGNÓSTICO

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hipertensión y proteinuria el edema no es determinante en el diagnóstico; sin embargo se debe considerar patológico cuando es generalizado y compromete las extremidades superiores y la cara (anasarca). También se considera anormal una ganancia de peso mayor a 1kg/semana. Las formas de presentación clínica del estado hipertensivo durante el embarazo son las siguientes:

HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA:

La frecuencia es del 1 a 5% del total de embarazos, de éstas más del 95% son hipertensión esencial y sólo un 2% es secundaria. La principal causa de hipertensión crónica es debido a enfermedad renal. Se definen tres grupos en la hipertensión arterial crónica:

- 1) Pacientes con hipertensión arterial crónica esencial o secundaria, antes de iniciar el embarazo y que coexiste con el mismo.
- 2) Pacientes con hipertensión con o sin proteinuria, que aparece antes de la semana 20 de gestación.
- 3) Pacientes que persisten con hipertensión luego de 6 semanas de puerperio.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA CON PREECLAMPSIA AGREGADA.

Se define como la presencia de preeclampsia en embarazadas con hipertensión crónica conocida o diagnosticada antes de la semana 20 del embarazo. La hipertensión crónica se complica con preeclampsia en un 25%. La existencia de los siguientes parámetros permite realizar el diagnóstico:

- 1) Pacientes con hipertensión arterial crónica sin proteinuria (antes de la semana 20) que desarrolla proteinuria significativa luego de la semana 20 del embarazo.

- 2) Pacientes con hipertensión arterial y proteinuria (antes de la semana 20). Que presenta uno de los siguientes:
 - a. Incremento de la proteinuria basal
 - b. Elevación de la presión arterial en pacientes que previamente se encontraban compensadas.

- 3) Pacientes con Hipertensión arterial crónica (antes de la semana 20) que desarrolla trombocitopenia o anemia hemolítica microangiopática o incremento de las enzimas hepáticas (SINDROME DE HELLP)

HIPERTENSIÓN GESTACIONAL:

Se define como el desarrollo de hipertensión sin proteinuria significativa durante la segunda mitad del embarazo en paciente previamente normotensa. La frecuencia es de 6% a 17% en nulíparas y de 2% a 4% en multíparas

PREECLAMPSIA

Tiene una frecuencia de 2% a 15% del total de embarazos. Se define como un síndrome exclusivo del embarazo en pacientes con edad gestacional mayor o igual a 20 semanas, Solo se ha identificado casos de preeclampsia con menos de 20 semanas en pacientes con enfermedad molar, hidrops fetal y embarazo múltiple.

Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg que ocurra después de 20 semanas de gestación en mujer previamente normotensa, sin evidencia de daño a órgano blanco. Considerar también cuando la Presión Arterial Media (PAM) se encuentra entre 106-125 mmHg.

- Proteinuria significativa que se define como excreción de 300 mg o más de proteínas por litro en orina de 24 horas o 1 cruz (+) en cinta reactiva en 2 tomas con un intervalo de 4 horas, en ausencia de infección del tracto urinario o sangrado.

PREECLAMPSIA GRAVE:

Se realiza el diagnóstico en pacientes con hipertensión arterial y proteinuria significativa que presentan uno o más de los siguientes criterios de daño a órgano blanco:

- Presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg y/o diastólica ≥ 110 mmHg y/o Presión Arterial Media ≥ 126 mmHg.
- Proteinuria ≥ 5 gr en orina de 24 horas o en cinta reactiva ≥ 3 cruces (+++).
- Oliguria menor a 500 ml en 24 horas o creatinina ≥ 1.2 mg/dl .
- Trombocitopenia menor a 100,000 mm^3 o evidencia de anemia hemolítica microangiopática (elevación de LDH mayor a 600 U/L) .
- Elevación de enzimas hepáticas TGO o TGP o ambas mayor o igual 70 UI.
- Síntomas neurológicos : cefalea fronto occipital persistente o síntomas visuales (visión borrosa, escotomas), tinnitus o hiperreflexia. .
- Edema agudo de pulmón o cianosis
- Epigastralgia o dolor en cuadrante superior derecho
- Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)

ECLAMPSIA

Se define como la ocurrencia de convulsiones en el embarazo, parto o puerperio en pacientes con preeclampsia y que no son explicadas por otra etiología; un 16% ocurren hasta 48 horas posteriores al parto.

Aunque el síndrome de HELLP no ha sido incluido en la clasificación de ACOG y del Working Group, recordemos que esta entidad no ha sido independizada de la fisiopatología de la preeclampsia, es una complicación extrema de ésta. Su denominación se RESTRINGE a que existan todos los criterios para su diagnóstico y se recomienda evitar el término de HELLP incompleto

Los criterios son los siguientes:

1. Anemia hemolítica microangiopática

- a. Frotis en sangre periférica de hematíes deformados, fragmentados, esquistocitosis, reticulocitosis
- b. Bilirrubina ≥ 1.2 mg/dl
- c. Lactato deshidrogenasa ≥ 600 UI

2. Trombocitopenia

- a. Tipo I ($< 50,000$ mm³)
- b. Tipo II (50,000 a 100,000 mm³)
- c. Tipo III (101,000 a 150,000 mm³)

3. Elevación de enzimas hepáticas

- a. Transaminasa glutámico -oxalacética (TGO) > 70 UI
- b. Transaminasa glutámico - pirúvica (TGP) > 70 UI

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Evaluación materna: Para valorar los órganos que pueden estar afectados por la preeclampsia. Se deben solicitar pruebas de laboratorio para evaluar los siguientes sistemas: hematológico, hepático, renal, cardiovascular, neurológico y coagulación sanguínea.

Hematológico: Se comprueba mediante el hematócrito la presencia de una hemoconcentración, debido a que hay desplazamiento de líquido intravascular al extravascular.

Renal: Mediante el estudio citoquímico de orina se puede valorar la presencia de proteinuria que compromete la unidad renal. Se analiza en muestra de 24 horas. La función renal se debe evaluar mediante el cléarance de creatinina, ya que la uremia, el nitrógeno ureico y creatinina sérica pueden elevarse de manera discreta.

Cardiovascular: Este estudio se requiere en casos complicados, mediante un electrocardiograma.

Coagulación sanguínea: Se debe evaluar el fibrinógeno, el tiempo parcial de tromboplastina y la protrombina para descartar una CID (Coagulación intravascular diseminada).

EVALUACIÓN DE LA UNIDAD FETO PLACENTARIA

Una consecuencia de la preeclampsia es la muerte neonatal, la frecuencia de los casos es mayor en estas pacientes en comparación con las pacientes que solo presentan hipertensión gestacional. Por ello se recomiendan los siguientes estudios:

Ultrasonido

Perfil biofísico fetal

Amnioscopia

Dopler.

La ultrasonografía permite el registro de los movimientos fetales, como también la monitorización de los latidos cardíacos. Mediante la ultrasonografía seriada, permitirá la evaluación diagnóstico de Restricción del Crecimiento IntraUterino, la evaluación biofísica del feto, el diagnóstico de anomalías congénitas y la evaluación del compromiso de la hemodinámica uterina y fetal mediante la velocimetría doppler. Este exámen de ultrasonografía se repite cada 7 días cuando se trata de evaluar el bienestar fetal mediante el perfil biofísico y doppler.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: Analítico de Casos y controles, retrospectivo y transversal.

- Retrospectivo ya que todas las gestantes con preeclampsia (casos) han sido diagnosticados antes del inicio del estudio.
- Transversal porque la evaluación y análisis de la variables de estudio se realizaron en un solo momento o periodo de tiempo.

Área de estudio: Hospital Aleman Nicaraguense (HAN) de la ciudad de Managua, Nicaragua.

Población: Las pacientes ingresadas el servicio de ARO del departamento de Gineco-obstetricia del HAN, con diagnóstico de preeclampsia, y pacientes de las salas de puerperio fisiológico y postquirúrgico y aislado. Además se incluirán las pacientes que se encuentren ingresadas en UCI debido a complicaciones maternas.

Muestra: En el presente estudio se determinó tamaño muestral a través de la formula estadística de tamaño muestral para proporciones, tomando en cuenta como expectativa de frecuencia (50%), error de estimación de 5% y nivel de significancia de 0,05 (95% de confianza).

La muestra será conformada por 100 casos y 100 controles pareado (determinado por la formula) de historias clínicas de las mujeres embarazadas que ingresaron al servicio de Gineco-obstetricia con diagnóstico de preeclampsia

Definición de caso: Pacientes con diagnóstico de preeclampsia de acuerdo con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos; paciente con más de 20 semanas de gestación con cifras de presión arterial sistólicas igual o mayor a 140 mmHg y diastólica igual o mayor a 90 mmHg, proteinuria igual o mayor a 300 mg en orina en 24 horas o 1 + en cinta al azar

detectada en 2 ocasiones con al menos 6 horas de diferencia entre cada toma y que no exista evidencia de infección urinaria (Casos prevalentes)

Criterios de inclusión:

- Que los registros médicos del expediente se encuentren completos.
- Que los registros médicos de su tarjeta de control prenatal se encuentren completos.
- Que reúna criterios diagnósticos para preclampsia.

Definición de control: pacientes de las salas puerperio quirúrgico y puerperio fisiológico que no hayan sido diagnosticadas con enfermedad hipertensiva del embarazo durante su gestación. (Controles prevalentes)

Criterios de inclusión:

- Que los registros médicos del expediente se encuentren completos.
- Que los registros médicos de su tarjeta de control prenatal se encuentren completos.
- Pacientes que se encuentren sanas, sin diagnóstico de enfermedad hipertensiva en la reciente gestación.

Recolección de datos y plan de análisis: La captación será realizada por el equipo de estudio mediante la aplicación de una entrevista directa en un formulario diseñado para tal fin; además se hará la revisión de su expediente clínico para confirmar el diagnóstico de preeclampsia de acuerdo a los criterios establecidos en base de los niveles de presión arterial y proteinuria

Se excluirán del estudio pacientes que posteriormente sean diagnosticadas con hipertensión gestacional, ó hipertensión arterial crónica.

Para el análisis correlacional se utilizó la prueba no paramétrica de variables cualitativas, Chi Cuadrado (X^2). Las asociaciones se consideraron significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$). Para medir la fuerza de asociación entre los factores de riesgo en estudio y la preeclampsia se realizó un análisis bivariado, realizándose la estimación del OR (Odds ratio), el intervalo de confianza (IC) y el valor de p , para cada variable en relación a la enfermedad. Para determinar si existía asociación entre variables se debía cumplir con siguientes condiciones: el OR debe ser mayor a 1; el IC no debe contener la unidad y el valor de p debe ser menor de 0.05. Si no se cumpliera con una de las condiciones, no se consideró factor asociado.

Se utilizará el programa epiInfo utilizando sus aplicaciones ENTER para la creación de la base de datos y ANALISIS para el análisis estadístico y modelo de regresión logística.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Indicador
Perfil clínico-epidemiológico		
Edad	Tiempo transcurrido en años de una persona a partir de su nacimiento	≤ 18 ≥ 35
Estado civil soltera	Que no está unido en matrimonio o convive con otra persona.	Si no
Historia obstétrica		
Primigesta	Cantidad de embarazos que ha tenido la paciente en su edad reproductiva	SI NO
Antecedentes de pérdidas gestacionales	Pérdida del producto de la concepción antes de alcanzar la viabilidad extrauterina.	Si No
Tiempo de Exposición al esperma	Tiempo de cohabitación sexual con exposición directa el esperma antes de la concepción, o embarazo de una pareja sexual distinta a la anterior, uso de método anticonceptivo donde no hay exposición al semen preservativo o coito interruptus	≤ 6 meses > 6 meses

Consumo de aspirina de manera continua durante el embarazo	Consumo de aspirina durante el periodo gestacional	Si No
Diabetes pregestacional y gestacional	Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono previa o inducido por el embarazo	Si no
Hábitos nocivos		
Consumo de alcohol antes del embarazo	Ingesta de bebidas alcohólicas previo al embarazo	Si No
Consumo de alcohol durante el embarazo	Ingesta de bebidas alcohólicas durante el embarazo	si no
Consumo de tabaco antes del embarazo	Habito de fumar cigarrillo por lo menos 1 vez al día antes de quedar embarazada	Si no
Consumo de tabaco durante el embarazo	Habito de fumar cigarrillo por lo menos una vez al día durante el periodo de gestación	Si no
Historia medica		
Antecedente personal de preeclampsia-eclampsia	Diagnóstico de preeclampsia en gestación anterior	Si No
IMC antes del embarazo	es una medida de asociación entre el peso y talla de un individuo	<30 ≥30

RESULTADOS

Se analizaron un total de 200 embarazadas correspondiendo 100 embarazadas a casos y 100 embarazadas a controles obteniendo los siguientes resultados de todas las variables estudiadas:

Edad mayor de 35 años: del total de pacientes estudiadas se encontró un total de 34 pacientes correspondiendo 5 pacientes a controles y 29 pacientes a casos, calculando un OR: 7.67 con un intervalo de confianza al 95% (2.8 – 20.8) y valor de p de 0.0001.

Edad menor de 18 años: se encontró que del total de la muestra 47 pacientes tenía edad menor de 18 años correspondiendo 15 pacientes en la categoría de controles y 32 pacientes en la categoría de casos, estimándose un OR: 2.63 con un intervalo de confianza al 95% (1.31 – 5.26) y valor de p de 0.0060.

En lo que corresponde a la variable estado civil soltera de las 200 pacientes en estudio solo 4 corresponde a esta categoría y todas agrupadas en casos de preeclampsia por lo que no se podrá realizar regresión logística ya que OR sería indeterminable.

Primigesta: en cuanto a la variable primigesta encontramos que del total de pacientes participantes en el estudio 51 resultaron primigestas siendo la distribución de estas 19 en la categoría de controles y 32 en la categoría de casos estimándose un OR: 1.98 con un intervalo de confianza al 95% (1.03 – 3.80) y valor de p de 0.040.

Antecedente de aborto: en lo que respecta a la variable de exposición antecedente de aborto se encontró un total de 17 pacientes con dicho antecedente las cuales se distribuyen de la siguiente manera 15 pacientes en el grupo de controles y 2 pacientes en el grupo de casos, se

determinó un OR: 0.11 con un intervalo de confianza al 95% (0.02 – 0.51) y valor de p 0.0009.

Exposición al esperma menor de 6 meses: el total de pacientes expuestas a esta variable sumaron un total de correspondiendo a 2 pacientes controles en cambio 16 pacientes casos, lo cual se estima un OR: 9.21 con un intervalo de confianza del 95% (2.06 – 41.17) y valor de p de 0.003

La variable de exposición consumo de aspirina durante en el embarazo no genero ningún elemento a la base de datos ya que del total de pacientes en estudio ninguna consumió aspirina durante el embarazo por lo que no es posible estudiarla.

Diabetes: en la población en estudio se identificaron un total de 19 pacientes que reunían criterios para diagnóstico de diabetes ya sea tipo 2 o inducida por el embarazo las cuales se distribuyen de la siguiente manera 3 pacientes en el grupo de controles y 16 pacientes en el grupo de casos, estimándose un OR: 6.09 con un intervalo de confianza al 95% (1.71 – 21.64) y valor de p de 0.001.

Índice de masa corporal mayor de 30: en lo que respecta al grado de obesidad de las participantes en el estudio 70 pacientes se estimó un IMC mayor de 30, correspondiendo a 10 pacientes en el grupo de controles y 60 pacientes en el grupo de casos, determinándose un OR: 13.3 (6.2 – 28.7) y un valor de p de 0.001.

No se pudo evaluar la presencia de hábitos nocivos como factor de riesgo debido a que no existía registro ni historia de que alguna paciente tanto en los controles como en los casos, fumaba, así mismo, ningún caso o control registró consumo de alcohol.

Antecedente de preclampsia: de la población en estudio se encontró que un total de 21 pacientes tienen el antecedente de diagnóstico de preclampsia en gestaciones previas de estas 1 corresponde a las pacientes controles y 20 corresponden a los casos, correspondiendo un OR: 19.9 con un intervalo de confianza (2.6 – 148.4) y valor de p de 0.003.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

De acuerdo con el objetivo general del estudio se analizaron 8 factores de riesgo posiblemente asociados a preeclampsia de los 14 establecidos en la operacionalización de las variables. Se encontró que las variables que se asocian a la hipótesis tienen relevancia estadística como lo son edad materna menor de 18, primigesta, tiempo de exposición a esperma menor de 6 meses.

Las principales líneas de análisis para caracterizar los factores de riesgo en este estudio son:

Edad de la paciente: se encontró asociación estadística en las pacientes menores de 18 años, incrementando 2.6 veces el riesgo de padecer preeclampsia.

Así mismo se determinó asociación estadística en las pacientes con edad mayor de 35 años incrementando 7.6 veces más riesgo de desarrollar preeclampsia. Lo cual coincide con estudios latinoamericanos citados en los antecedentes.

En cuanto a variables conceptuales como la primigravidez y el tiempo de exposición al semen menor de 6 meses se encontró asociación estadística significativa, dado que la primigravidez incremento 1.9 veces el riesgo de desarrollar preeclampsia y el tiempo de exposición al semen menor de 6 meses lo incrementó 9.2 veces el riesgo de progresar a preeclampsia ambas variables en conjunto con la edad menor de 18 años demostrarían la implicancia del factor inmunológico que ha propuesto diferentes autores y se encontró asociación estadística significativa.

El antecedente de preeclampsia en gestaciones previa fue el factor de riesgo que más directamente incremento el riesgo, atribuyéndose 19 veces más riesgo y probabilidad de presentar preeclampsia que aquellas pacientes que no tienen dicho antecedente, lo cual

coincide con literatura consultada y respalda el hecho de un componente inmunológico desencadenante

Por el contrario se determinó que el antecedente de aborto confiere un factor protector dado que la asociación estadística entre la pérdida gestacional y preclampsia dio como resultado un OR: menor de 1 de 0.11, de esta manera demostrando que la sensibilización inmunológica del embarazo anterior disminuye el riesgo, en contraste y de manera opuesta a como ocurre en las primigestas

En lo que respecta al estudio de la obesidad existe significancia estadística dado que las pacientes con índice de masa mayor de 30, tienen 13.3 veces más probabilidades que padecer preclampsia, por el efecto de las alteraciones en el metabolismo y el stress oxidativo.

En la comorbilidad de enfermedades metabólicas como diabetes se estableció riesgo estadístico significativo, 6 veces más riesgo de padecer preclampsia, dicha variable se encuentra también relacionada con el índice de masa corporal que el daño endotelial producto de la alteración del metabolismo está presente en ambas variables, también explicaría el hecho de mayor riesgo de preclampsia en las pacientes mayores de 35 años que es más común el diagnóstico de diabetes en este grupo etario.

CONCLUSIONES

La preclampsia es una entidad multifactorial cuyos principales factores de riesgo pueden tener sus bases en mecanismos inmunológicos y genéticos predisponentes a padecer preclampsia, como lo son primigravidez, antecedente de preclampsia, exposición a esperma menor de 6 meses, antecedente de abortos, , otra gran parte de factores de riesgo ambientales como la obesidad y el sobrepeso puede ser modificables y así se puede influir en el riesgo de desarrollar preclampsia.

Se determinó que la asociación entre desarrollar preclampsia y el antecedente de preclampsia, la obesidad, el tiempo de exposición a esperma menor de 6 meses y edad mayor de 35 años fueron las variables con mayor significancia estadística

La edad se convierte en un factor de riesgo para la preeclampsia-eclampsia cuando se presenta el embarazo en sus extremos de riesgo, la adolescencia y la edad materna avanzada.; la mayoría de estos factores no modificables, por lo que se requiere una esmerada atención prenatal que garantice el diagnóstico precoz y el manejo oportuno de esta entidad

Por lo que se concluye que el reconocimiento de los factores predisponentes de la preeclampsia contribuye de una forma directa para detectar y clasificar a las pacientes de riesgo que en conjunto con los controles prenatales óptimos, la valoración de la curva de evolución de la presión arterial y en especial en el último trimestre de gestación permitirán detectar la enfermedad precozmente, aplicar el manejo terapéutico adecuado y así evitar las graves complicaciones en el binomio madre-feto.

RECOMENDACIONES

Se deben realizar estudios enfocados a la profundización del comportamiento genérico y otros factores medio ambientales que puedan influir sobre las pacientes o hacer que algunos determinantes genéticos puedan manifestarse.

Se recomienda realizar la estimación de riesgo para preeclampsia así como la identificación de factores de riesgo para la misma, con el fin de dar seguimiento continuo y actividades especializadas más allá de control prenatal básico

Se recomienda la capacitación por parte del personal médico que brinda atención prenatal sobre los protocolos de actividades a seguir en las pacientes que presenten factores de riesgo para preeclampsia.

Se debe continuar ampliando la muestra del estudio y así obtener intervalos de confianza más estrechos para incrementar la fuerza de asociación estadística entre las variables.

REFERENCIAS

Anderson N, McCowan L, Fyfe E, Chan E, Taylor R, Stewart A. et al. The impact of maternal body mass index on the phenotype of pre-eclampsia: a prospective cohort study. *BJOG an international Journal of Obstetrics and Gynaecology*, febrero 2012; 119(5): 589-595.

Benites-Cóndor Y, Bazán-Ruiz S. y Valladares-Garrido D. Factores asociados al desarrollo de Preeclampsia en un hospital de Piura, Perú. *FELSOCEM*, 2011; 16 (2): 77-82.

Brinkman III CR. Hypertensive disorders of pregnancy. En: Hacker NF, Moore JG. *Essential of obstetric and gynecology*. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders1. Company. 2002. P. 163-174.

Casana G Factores de riesgo asociados a recurrencia de preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Santa Rosa de Piura. tesis para optar el título de médico cirujano. Universidad Privada Antenor Orrego. Facultad de Medicina Humana. 2013

Committee on Obstetrics. Hypertension in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1996. American College of Obstetricians and Gynecologists Technical Bulletin Number 219: 1-11.

Cruz J, Hernandez P, Yanes M. e Isla A. Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque inmunoendocrino. Parte I. *SCIELO Perú*. [Publicación en línea] 2007 octubre-diciembre. [citada: 2018 febrero 27]; 23(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext &pid=S0864-21252007000400012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252007000400012)

Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005. Mar 12; 330 (7491): 565. Epub 2005 Mar 2.

Enriquez M. y Huaman Y. Anemia y preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Departamental de Huancavelica. [Tesis pre-grado]. Perú: Universidad Nacional de Huancavelica; 2014.

Escobedo J. Sobrepeso y obesidad como factores de riesgo de preeclampsia en el Hospital de Apoyo de Chulucanas – 2015. [Tesis pre-grado]. Perú: Universidad Privada Antenor Orrego; 2016.

Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med.* 2008;344:867–72.

Garcés W, Clavel Y, Bandera E. y Fayat Y. Factores de riesgo y condiciones perinatales de la Preeclampsia-Eclampsia. *InfoMED.* [Publicación en línea] 2014 abril 16. [citada: 2018 febrero 27]; 53(254):17-27. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/

Gómez L. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. *Rev Peru Ginecol Obstet SCIELO Perú.* [Publicación en línea] 2014 octubre-diciembre. [citada: 2018 febrero 27]; 60(4): 321-331.

González L. Implicaciones de la obesidad en la gestación. [Tesis pre-grado]. Colombia: Pontificia Universidad Javeriana; 2014.

Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human diseases: curiosity, cause or consequence? *Lancet.* 1994;344:721–4.

Huppertz B, Kadyrov M, Kingdom JC. Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;195(1):29-39.

Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol.* 2007;157:2111–22.

Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, Chesley L. History, controversies and definitions of Hypertensive Disorders in Pregnancy. 2ª edición. Appleton and Lange. 1999. I: 4-10.

Liston WA, Kilpatrick DC. Is genetic susceptibility to preeclampsia conferred by homozygosity for the same single recessive gene in mother and fetus? *Br J Obstet Gynaecol.* 2011;98:1079–86.

Merviel P, Carbillon L, Challierb JC, Rabreaud M, Beaufilse M, Uzan S. Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. Review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;115:134–47.

Merviel P, Carbillon L, Challierb JC, Rabreaud M, Beaufilse M, Uzan S. Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. Review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;115:134–47.

Morgan-Ortiz F, Calderón-Lara S, Martínez-Félix J, Gonzales-Beltrán A. y Quevedo-Castro E. Factores de riesgo asociados con preeclampsia: estudio de casos y controles. [Publicación en línea] 2010. Marzo [citada: 2018 febrero 27]; 78 (3): [153-159 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs mex/gom-2010/gom103b.pdf>

National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) of the National Institutes of Health. The National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Coordinating Committee. The 2000 Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. 24 October, 2000.

Normas y protocolos para la atención de las complicaciones obstétricas. MINSA. Nicaragua. 2013.

Organización Mundial de la salud. OMS: Centro de prensa, Mortalidad Materna: Nota descriptiva. [Internet]. Septiembre 2016 [consultado 27 feb 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/es>

Organización Mundial de la Salud. Prevención y tratamiento de la preeclampsia y eclampsia. Dep Salud Rep e Invest OMS [en línea]. Ginebra, Suiza: OMS; 2008. [accesado 12 Feb 2013]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_RHR_11.30_spa.pdf

Pacheco J. Preeclampsia, eclampsia reto para el Gineco-obstetra. Acta Medica Peruana. 2006; 23(2): p. 100 - 111.

Palma J. Factores de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza en el periodo comprendido entre enero 2012 a enero 2014. [Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano]. Arequipa; Universidad Privada Católica de Santa María; 2014.

Saftlas A, Rubenstein L, Prater K, Harland K, Field E. y Triche E. Cumulative exposure to paternal seminal fluid prior to conception and subsequent risk of preeclampsia. PUBMED J Reprod Immunol, 2014; 101-102:104-10.

Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, Martz KL, Ewell MG, Morris CD. et al. Abortion, changed paternity and risk of preeclampsia in nulliparous women. PubMED Am J Epidemiol, 2003; 157(2): 1108-14.

Sánchez S. Actualización en la epidemiología de la preeclampsia. SCIELO Perú. [Publicación en línea] 2014 octubre-diciembre. [citada: 2018 febrero 27]; 60(4). Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2304-51322014000400007>

Sánchez-Carrillo H, Romero-Ramírez L, Rázuri-Ruggel A, Díaz-Vélez C. y Torres-Anaya V, Factores de riesgo de la preeclampsia severa en gestantes del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, de 2006 a abril de 2010, [Publicación en línea] 2010. Marzo

[citada: 2018 febrero 27]; 2011; 4(1): [12-16 p.]. Disponible en: <http://www.imbiomed.com>

Serrano N. y Díaz L. Influencia de los factores genéticos y medioambientales en la susceptibilidad para desarrollar preeclampsia. Med UNAB, 2005; 8(2):159-163.

Uddin M, Beeram M. y Kuehl T. Diabetes mellitus and preeclampsia. Medical Journal Obstetrics and Gynecology; Diciembre 2013; 1(3): 1016.

Valdés M, Yong,I, Hernández J. Factores de riesgo para preeclampsia. Revista Cubana de Medicina Militar 2014;43(3):307-316.

Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. Am J Obstet Gynecol. 1985;152:335–40.

World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive disorders of pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. Am J Obstetric-Gynecology. 1988; 150: 80-83.

Zeeman G. et al. Pathogenesis of preeclampsia: A hypothesis. Clin. Obstet. Gynecol. 1992. 1317- 1337.

Zepeda Olga, Abordaje de la preeclampsia-eclampsia en el servicio de gineco- obstetricia en el hospital escuela óscar danilo rosales argüello en el período comprendido de marzo del 2009 a diciembre del 2011.







