



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO HOSPITAL ÁNGELES MÉXICO

INCIDENCIA DE PREECLAMPSIA EN EMBARAZO
MÚLTIPLE, EN UN PERIODO DE 3 AÑOS EN UN
HOSPITAL PRIVADO

TESIS PRESENTADA POR

DRA. FLORES AGUIRRE ISHELL

COMO REQUISITO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Claudio F. Serviere Zaragoza
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y
Obstetricia

Dr. José T. Pineda Fernández
Jefe de División de Enseñanza

Dr. Francisco J. Borrajo Carbajal
Coordinador de Educación Médica Formativa

Dr. José Niz Ramos
Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A papá y mamá: siempre mi guía, mi ejemplo, siempre mi impulso.

A mis hermanos Sari, Enrique, Pao y mi sobrina Isabel: mis ángeles, gracias por todo su apoyo, los amo.

A mis abuelitos y tíos: mi mayor tesoro.

Al resto de mi familia por tenerme presente en sus oraciones siempre .

A mis amigos, hermanos y compañeros de Residencia : Ramón, Sergio, José Luis, Armando, Miguel, Fernando, Oscar, Olga, Mariana, Jorge, Ana, July; gracias por todo lo compartido, siempre en mi corazón. A ti Juan Carlos por haber traído luz, esperanza y felicidad en el momento preciso.

Al Doctor José Niz Ramos, paciente persona y excelente asesor; sin él no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

Al Doctor Francisco Serviere Zaragoza, Doctor José Pineda Fernández, Doctor Francisco Borrajo Carbajal; mis guías durante estos años de residencia, sus enseñanzas las llevaré por siempre.

A cada persona que ha sembrado algo en mi conocimiento y en mi vida.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
EMBARAZO MÚLTIPLE.....	5
ESTADOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO	8
PREECLAMPSIA.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
JUSTIFICACIÓN.....	32
HIPÓTESIS.....	32
OBJETIVO.....	33
MATERIAL Y MÉTODO.....	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN.....	38
CONCLUSIÓN.....	39
TABLAS.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	42

INTRODUCCIÓN

EMBARAZO MÚLTIPLE

En Estados Unidos los embarazos gemelares y triples ocurren espontáneamente en 1 de cada 80 y en 1 de cada 8000 embarazos , respectivamente.

La incidencia de gemelos es menor en Japón y mayor en Nigeria. (1)

Los embarazos múltiples comprenden una proporción aumentada del total de embarazos en los países desarrollados debido a que las mujeres se embarazan a mayor edad y al amplio uso de los tratamientos de fertilidad. (2)

En los países con alta tasa de embarazos múltiples, el 30-50% de los gemelares y el 75% de los triples ocurren después de tratamientos de fertilidad. (3)

La frecuencia de embarazos múltiples ha aumentado con la edad materna, siendo en Estados Unidos en 2004, 200 por cada 1000 embarazos en mujeres entre 45 y 49 años. Todo esto se debe a un aumento del uso de terapias de reproducción asistida. (1)

Los gemelos pueden ser dicigotos, como resultado de la fertilización de dos óvulos durante un ciclo ovulatorio o monocigotos cuando se fertiliza un solo óvulo el cual posteriormente se divide en dos partes individuales. Los embarazos de alto orden fetal pueden ser resultado de cualquiera de estos procesos. La mayoría de los embarazos múltiples son dicigotos en casi el 70%. Los gemelos dicigotos son de sexos distintos, los monocigotos son del mismo sexo y monocoriónicos. (4)

La incidencia mundial de gemelos monocigotos es de 4%-5% por 1000 nacimientos.

El uso de terapias de reproducción asistida ha aumentado la frecuencia de gemelos dicigotos sin afectar la incidencia de los gemelos monocigotos. (4)

Dentro de la etiología del embarazo múltiple tenemos los siguientes factores:

hormona folículo estimulante elevada, estimulación ovárica y fertilización in vitro. (4)

El principal factor determinante de la ovulación es la concentración de la hormona folículoestimulante. Las concentraciones de esta hormona, de la hormona luteinizante y estradiol se han encontrado elevadas en mujeres que por lo menos alguna vez han tenido gemelos dicigotos comparado con aquellas que no han tenido gemelos. (4)

Las técnicas de reproducción asistida estimulan los ovarios con varios medicamentos, tales como gonadotrofinas y citrato de clomifeno para inducir la ovulación . Dependiendo del medicamento y de la dosis usada, la frecuencia de gemelos varia de 5% al 50% . (5)

El riesgo de gestaciones múltiples con el uso de la fertilización in vitro varia de manera inversamente proporcional a la edad materna y directamente proporcional al número de embriones transferidos, aumentando significativamente la tasa de embarazos múltiples cuando se transfieren tres embriones. (5)

En cuanto a la placentación, los gemelos dicigotos tienen placentas dicoriónicas diamnióticas aunque se pueden fusionar a lo largo del embarazo. Mientras que en los gemelos monocigóticos, es el tiempo de la división la que determina la placentación, siendo lo siguiente: (5)

- Si ocurre 3 días posteriores a la fecundación será una placentación dicoriónica diamniótica.
- Si ocurre del día 4 al día 8 será una placentación monocoriónica diamniótica.
- Si ocurre del día 8 al día 12 será una placentación monocoriónica monoamniótica.
- Si ocurre después del día 13 serán gemelos unidos

Los gemelos monoamnióticos tienen una incidencia de 1 en 10000 embarazos, es la forma más rara de placentación, afectando del 1% al 5% de los embarazos monocigóticos. (6)

La complicación más grave de las gestaciones gemelares monoamnióticas es la mortalidad perinatal incrementada, que afecta al 23% de los fetos y niños, debido en óbito, principalmente, por el cordón umbilical enredado (2/3 de los casos). Otras complicaciones son anomalías congénitas, principalmente defectos del tubo

neural, de la pared abdominal y malformaciones del tracto urinario y ocurren en el 26% de estos gemelos. El peso discordante en gemelos afecta al 20% de los monoamnióticos sin anomalías congénitas y generalmente se debe a la transfusión feto-feto que solamente se presenta en monocoriónicos. (6)

El embarazo gemelar triple se asocia con mayor morbimortalidad materna y fetal que los gemelares dobles, con mayor probabilidad de complicaciones. (7)

El riesgo más serio en las gestaciones múltiples es el nacimiento pretérmino, el cual está asociado con mortalidad perinatal y con alta morbilidad a corto y largo plazo. El riesgo es mayor comparado con gestaciones únicas. La edad gestacional del nacimiento disminuye conforme aumenta el número de fetos. Debido al nacimiento prematuro se presentan complicaciones tales como hipotermia, alteraciones respiratorias, persistencia del conducto arterioso, hemorragia intracraneal, hipoglucemia, enterocolitis necrotizante, infecciones y retinopatía del prematuro. (7)

El crecimiento en gestaciones múltiples no es significativamente diferente que en embarazos únicos en el primer y segundo trimestres, pero en el tercer trimestre si hay una discordancia sobre todo después de las 30 semanas. (8)

Entre las complicaciones de los embarazos múltiples están las siguientes. (8)

- **NACIMIENTO PRETÉRMINO.** En los embarazos gemelares triples del 70% al 100% nacen prematuros, secundario a trabajo de parto pretérmino y ruptura prematura de membranas pretérmino.
- **COLESTASIS DEL EMBARAZO.** Se observa de manera más frecuente en gestaciones múltiples.
- **ANEMIA GESTACIONAL:** las demandas son mayores que en gestaciones únicas, se ha reportado en un 20% hasta un 70% de los embarazos de alto orden fetal.
- **DIABETES GESTACIONAL:** Se ha observado una mayor incidencia en embarazos múltiples que en embarazos únicos.

- PREECLAMPSIA: Ocurre de 2 a 5 veces más frecuentemente en las gestaciones múltiples.
- TRANSFUSIÓN FETO-FETO: Ocurre en los gemelos monocoriónicos.

ESTADOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO

Existen varios desórdenes hipertensivos importantes relacionados al embarazo.

1. Preeclampsia: se refiere a la aparición de hipertensión y proteinuria o daño a órgano blanco después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa. Desde 2013 el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia eliminó la proteinuria como criterio esencial para su diagnóstico, así como la presencia de oliguria, proteinuria masiva (5gr en 24 hrs) y restricción del crecimiento intrauterino como posibles criterios de severidad; debido a que la proteinuria masiva tiene una pobre correlación con el pronóstico y porque la restricción del crecimiento se maneja de manera similar con o sin diagnóstico de preeclampsia. (9)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa.

Si la presión arterial sistólica es ≥ 160 mmHg o la presión arterial diastólica es ≥ 110 mmHg, la confirmación en minutos es suficiente.

Y

Proteinuria ≥ 0.3 gr en recolección de orina en 24 horas o un ratio ≥ 0.3 en la relación proteína/ creatinina.

Tira reactiva con 1+ si no hay otra medida disponible.

En pacientes con aparición de hipertensión sin proteinuria, el debut con alguno de los siguientes síntomas es diagnóstico de preeclampsia:

Plaquetas <100,000/ml

Creatinina sérica >1.1mg/dl o el doble de la creatinina sérica en ausencia de enfermedad renal.

Transaminasas elevadas al menos al doble de las concentraciones normales

Edema pulmonar

Síntomas visuales o cerebrales. (9)

Preeclampsia con datos de severidad: se refiere a la presencia de uno o más de los siguientes síntomas.

Aparición de síntomas de afectación de Sistema Nervioso Central: fotopsia, escotoma, ceguera cortical, vasoespasma retinal.

Cefalea intensa incapacitante o cefalea que persiste y progresa a pesar de la administración de analgésicos.

Estado mental alterado

Anormalidades hepáticas: dolor persistente y severo en cuadrante superior derecho o epigastralgia que no responde a medicamentos ni a otros diagnósticos; o concentraciones de transaminasas \geq al doble del valor normal; o ambos.

Elevación severa de la presión arterial: presión arterial sistólica \geq 160mmHg o presión arterial diastólica \geq 110mmHg en dos ocasiones con 4 horas de diferencia en las tomas con el paciente en reposo (a menos que el paciente se encuentre con terapia antihipertensiva)

Trombocitopenia: <100,000 plaquetas/ml

Anormalidades renales: insuficiencia renal progresiva (Creatinina sérica >1.1mg/dl o el doble de la creatinina sérica en ausencia de enfermedad renal)

Edema pulmonar. (9)

2. Eclampsia: se refiere al desarrollo de convulsiones en una mujer con preeclampsia, en ausencia de otras condiciones neurológicas que lo justifiquen.

3. HELLP: síndrome caracterizado por hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, plaquetopenia. Probablemente represente una forma severa de preeclampsia pero su relación es controversial, ya que podría tratarse de algo independiente, ya que del 15% al 20% de las afectadas no cursan con hipertensión o proteinuria.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Presencia de todos los parámetros siguientes (Clasificación de Tennessee)

Anemia hemolítica microangiopática con esquistocitos en frotis sanguíneo. Otros signos indirectos: elevación de la bilirrubina indirecta y disminución de la concentración sérica de haptoglobulina (<25mg/dl)

Recuento plaquetario $\leq 100,000/\text{ml}$

Bilirrubina total $\geq 1.2\text{mg/dl}$

TGO $\geq 70\text{UI/L}$. También se puede usar TGP solo o en adición a los niveles de TGO. La ventaja de usar TGO es que por si sola refleja tanto necrosis hepatocelular como hemólisis de glóbulos rojos. (9)

Clasificación de Mississippi:

Hemólisis documentada por elevación de DHL y anemia progresiva

Disfunción hepática documentada por una DHL $>600\text{IU/L}$, elevación de las enzimas hepáticas TGO $>40\text{UI/L}$, TGP $>40\text{UI/L}$ o ambas

Trombocitopenia con $<150,000/\text{ml}$. Clase 3 $\leq 150,000/\text{ml}$, clase 2 $\leq 100,000$, clase 1 $\leq 50,000/\text{ml}$. (9)

4. Hipertensión crónica: se define como la presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg que antecede la gestación o que se presenta antes de las 20 semanas de gestación (mínimo en dos ocasiones) o que persiste 12 semanas postparto. Esta puede ser primaria o secundaria a una variedad de desórdenes médicos. (9)

5. Hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada: se refiere a la aparición de proteinuria o daño a órgano blanco después de las 20 semanas de gestación en una mujer con hipertensión crónica preexistente. Las mujeres que tienen proteinuria antes o en etapas tempranas de gestación, la preeclampsia sobreagregada se traduce con empeoramiento o hipertensión resistente en la segunda mitad del embarazo o con desarrollo de datos de severidad. (9)

6. Hipertensión gestacional: Se refiere a la hipertensión sin proteinuria o en ausencia de otro signo o síntoma de preeclampsia que se desarrolla después de las 20 semanas de gestación, la presión arterial se debe tomar en dos ocasiones con al menos 6 horas de diferencia. Se resuelve a las 12 semanas postparto, y si persiste se debe reevaluar para diagnosticar hipertensión crónica. (9)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg

O

Presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg

SIN

Proteinuria

Después de las 20 semanas en paciente previamente normotensa. (9)

PREECLAMPSIA

Como ya se expresó en párrafos previos, la preeclampsia es un síndrome caracterizado por la aparición de hipertensión y puede haber proteinuria o daño a órgano blanco posterior a las 20 semanas de gestación.

Otros síntomas pueden estar presentes también tales como alteraciones visuales, cefalea, epigastralgia, trombocitopenia y alteraciones en el funcionamiento hepático. Todos estos síntomas son resultado de microangiopatía de los órganos blanco que va desde leve a moderada, estos son el cerebro, hígado, riñón y placenta.

Se estima que ocurre en aproximadamente en el 4.6% de todos los embarazos a nivel mundial y es mucho más común el desarrollo de la enfermedad después de las 34 semanas de gestación que antes de esta etapa. (10)

A nivel mundial aproximadamente del 10% al 15% de las muertes maternas de causa directa son debidas a preeclampsia/eclampsia. En México la preeclampsia representa hasta un 34% de las muertes maternas. (10)

Aproximadamente del 15% al 20% de las mujeres con embarazos múltiples desarrollan preeclampsia, y este porcentaje es aún mayor en mujeres con embarazos de alto orden fetal.

Las secuelas maternas incluyen edema pulmonar, hemorragia cerebral, falla hepática, falla renal y muerte. La afección fetal se debe a la hipoperfusión placentaria y a la frecuencia de parto pretérmino. (11)

FACTORES DE RIESGO

Se han asociado los siguientes factores para el desarrollo de preeclampsia: (11)

Nuliparidad

Preeclampsia en embarazos anteriores

Edad materna >40 años o <18 años

Historia familiar de preeclampsia

Hipertensión crónica

Enfermedad renal crónica

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos o trombofilia

Enfermedades vasculares o de tejido conectivo

Diabetes mellitus o gestacional

Gestación múltiple

IMC alto

Raza negra

Hidrops fetal

Restricción de crecimiento intrauterino sin explicación

Restricción de crecimiento intrauterino, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, óbito en gestación previa

Periodo intergenésico prolongado

Factores paternos (primipaternidad)

Mola hidatiforme

Susceptibilidad genética

Estudios realizados durante los últimos 70 años han demostrado que los embarazos múltiples tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedades hipertensivas.

Desde 1939 se han hecho contribuciones al estudio de enfermedades hipertensivas en embarazos múltiples. (12)

El riesgo relativo de hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia en embarazos múltiples comparado con gestaciones únicas es de 1.2 a 2.7, 2.8 a 4.4 y 3.4 a 5.1 respectivamente. (12)

La nuliparidad, la etnia afroamericana y la edad materna temprana son factores de riesgo que aumentan el riesgo relativo de padecer una enfermedad hipertensiva de 4.0, 1.8 y 1.5 respectivamente en embarazos múltiples. (12)

Factores tales como el tabaquismo y la cigosidad tienen un efecto en el riesgo relativo de padecer alguna enfermedad hipertensiva en embarazos múltiples. (12)

FISIOPATOLOGÍA DE PREECLAMPSIA

La fisiopatología de la preeclampsia se debe tanto a factores maternos como fetales. Las anomalías en el desarrollo de los vasos placentarios a una edad gestacional temprana desencadenan una mala perfusión placentaria, hipoxia e isquemia; todo esto desencadena la liberación de sustancias angiogénicas a la circulación materna alterando la función endotelial materna de manera sistémica lo que lleva al desarrollo de hipertensión y otras manifestaciones propias de la enfermedad.

Sin embargo, las bases moleculares de las anomalías en el desarrollo placentario y la desregularización de la placenta de estos factores patogénicos es desconocido aún y sigue siendo motivo de estudio.

El rol de la placenta en la fisiopatología de la preeclampsia se basa en los siguientes puntos: el tejido placentario es necesario para el desarrollo de la enfermedad, mientras que el feto no lo es ; y se ha visto que la preeclampsia se cura después de la extracción de la placenta. (13)

El estudio de la placenta en diversas edades gestacionales en pacientes con embarazos normales , así como en pacientes con preeclampsia, ha llevado al entendimiento de la morfología placentaria normal, y de los cambios fisiológicos en la circulación uteroplacentaria que son relevantes en la preeclampsia. (14)

Se ha observado que los defectos en la remodelación de las arterias espirales y en la invasión trofoblástica son característicos de los trastornos hipertensivos del embarazo y restricción del crecimiento intrauterino. (14,15)

Todos estos procesos resultan en alteraciones placentarias e isquemia, los cuales son considerados los eventos primarios que llevan a la liberación de factores que causan la disfunción endotelial sistémica que resulta en la preeclampsia. (16,17)

REMODELACIÓN ANORMAL DE LAS ARTERIAS ESPIRALES

En un embarazo normal, las células del citotrofoblasto de la placenta en desarrollo migran a través de la decidua y a través de parte del miometrio para invadir tanto el endotelio como la túnica muscular de las arterias espirales maternas , las cuales son las arterias uterinas terminales que proveen sangre a la placenta y al feto en desarrollo .

Estos vasos experimentan diversos cambios, tales como pasar de ser una arterias musculares pequeñas a grandes vasos de baja resistencia, lo cual facilita el flujo sanguíneo hacia la placenta. La remodelación de estas arterias probablemente inicie a finales del primer trimestre y se completa a las 18 o 20 semanas de

gestación ; sin embargo la edad gestacional exacta en la cual termina la invasión trofoblástica aún no es muy clara. (18)

De manera alterada, en la preeclampsia, las células del citotrofoblasto infiltran la decidua de las arterias espirales, pero no penetran en el miometrio. Las arterias espirales, entonces, en lugar de volverse largos y tortuosos vasos reemplazando la pared muscular con ferial fibrinoide, permanecen delgados causando hipoperfusión placentaria. (18)

Este defecto en la placentación se ha asociado con muerte fetal en el segundo trimestre, infartos placentarios, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, preeclampsia con o sin restricción del crecimiento intrauterino, restricción del crecimiento intrauterino con o sin hipertensión materna, ruptura prematura de membranas y parto pretérmino. (18, 19, 20)

No se conoce aún porque la secuencia normal de eventos en la placentación no ocurre adecuadamente en algunos embarazos. Factores vasculares, ambientales, inmunológicos y genéticos juegan un papel en el desarrollo de la preeclampsia.

ALTERACIONES EN LA DIFERENCIACIÓN DEL TROFOBLASTO

Las alteraciones en la diferenciación del trofoblasto es uno de los probables mecanismos responsables de la invasión trofoblástica alterada de las arterias espirales. (21)

La diferenciación trofoblástica que se lleva a cabo durante la invasión endotelial implica la alteración en la expresión de distintas moléculas tales como citocinas, moléculas de adhesión, moléculas de la matriz extracelular, metaloproteinasas, del complejo mayor de histocompatibilidad clase Ib, HLA-G. (22, 23)

En la diferenciación normal, las células del trofoblasto alteran la expresión de sus moléculas de adhesión, como la integrina alfa6/beta1, alfav/beta5, y caderina E, a las células endoteliales integrina alfa1/beta1, alfav/beta3 y caderina VE; lo cual se ha denominado pseudovasculogénesis. (24)

Las células trofoblásticas que se han logrado obtener de mujeres con preeclampsia no muestran esta pseudovasculogénesis. Los estudios sobre estas células, han sugerido que la semaforina 3B probablemente sea la proteína que contribuye a la diferenciación trofoblástica alterada y a la inadecuada invasión inhibiendo las señales del factor de crecimiento vascular endotelial. (25)

HIPOXIA E ISQUEMIA

La hipoperfusión parece ser tanto una causa como una consecuencia del desarrollo placentario anormal.

Estudios realizados han demostrado que en modelos animales en los cuales se han podido reproducir algunas características de preeclampsia, el flujo uteroplacentario se encuentra disminuido. Ciertas patologías en donde existe insuficiencia vascular como hipertensión, diabetes, lupus eritematoso sistémico y patología renal, incrementan el riesgo de una placentación anormal y preeclampsia. Se ha observado también que las condiciones obstétricas que incrementan el volumen placentario con un consecuente aumento del flujo sanguíneo placentario como en la mola hidatiforme, hidrops fetal y embarazos múltiples, resultan en isquemia y se asocian con preeclampsia. (24)

Otro dato que se ha demostrado es que la preeclampsia es más común en mujeres que viven a grandes altitudes (> 3100 mt). (26)

La misma placentación anormal causa hipoperfusión, la cual aumenta conforme se desarrolla la gestación debido a que la vasculatura uterina anormal es incapaz de

tolerar el aumento normal del flujo sanguíneo hacia el feto y la placenta según se va desarrollando el embarazo. Los cambios posteriores consisten en isquemia con aterosclerosis, necrosis fibrinoide trombotosis, estrechamiento de los vasos e infartos placentarios. (24)

La hipoperfusión, la hipoxia y la isquemia son componentes críticos en el desarrollo de preeclampsia ya que por esto la placenta produce una variedad de factores que libera a la circulación materna los cuales alteran la función endotelial causando los signos y síntomas de la preeclampsia.

FACTORES INMUNOLÓGICOS

El papel inmunológico se basa en las observaciones que se han hecho sobre la primera exposición a antígenos paternos parece proteger contra la preeclampsia. (27)

Las mujeres nulíparas o aquellas que han cambiado de pareja entre los embarazos, con periodo intergenésico largo, que usan métodos de barrera como anticonceptivos tienen menos exposición a los antígenos paternos y conllevan un mayor riesgo de padecer preeclampsia.

Las anomalías inmunológicas que se han observado en la preeclampsia son similares a las observadas en la enfermedad de injerto contra huésped. (28)

Las células del trofoblasto expresan una combinación inusual de los antígenos de HLA clase I, como HLA-C, HLA-E y HLA-G. Las células Natural Killer expresan una gran variedad de receptores que reconocen a las moléculas de la Clase I, infiltran la decidua en contacto estrecho con las células del trofoblasto; dicha interacción parece ser la que controla la implantación placenta. En la preeclampsia, un conflicto entre los genes paternos y maternos se cree que induce

una implantación anómala incrementando la actividad de las células Natural Killer. (28)

Se han tomado biopsias de placentas de pacientes con preeclampsia, que han reportado infiltración de las células dendríticas en el tejido decidual. Las células dendríticas son importantes iniciadores de la respuesta antígeno específico de las células T contra los antígenos de trasplantes. Por lo cual se ha propuesto la posibilidad de que un número incrementado de células dendríticas resulte en una alteración de la presentación de los antígenos maternos y fetales a nivel de la decidua, llevando a una implantación anormal o una respuesta inmunológica materna alterada ante los antígenos fetales. (28)

A pesar de lo anteriormente expuesto, la evidencia sobre estas teorías aún falta.

Estudios genéticos que han reportado polimorfismos en los receptores Killer de las células Natural Killer maternas y en el haplotipo fetal de HLA-C sugieren que las mujeres con genotipo KIR-AA y el genotipo fetal HLA-C2 tienen un alto riesgo de desarrollar preeclampsia. (29)

Se ha sugerido entonces, que la interacción entre los factores maternos, paternos y los tipos de HLA fetal, más que un genotipo aislado, son factores importantes a considerar cuando se estudian los determinantes inmunológicos de preeclampsia. (29)

SENSIBILIDAD AUMENTADA A LA ANGIOTENSINA II

Un aumento en la sensibilidad de esta hormona se ha reportado en la preeclampsia. Se ha observado un aumento en el receptor de la bradicinina en estas pacientes; una regulación positiva lleva a la heterodimerización de los receptores de bradicinina con los receptores tipo I de angiotensina II, aumentando

la respuesta a la angiotensina II in vitro. (30)

Las pacientes preeclámplicas tienen niveles elevados de anticuerpos agonistas a los receptores de angiotensina II tipo I.

Estudios en ratones demuestran que la angiotensina II es un ligando endógeno para el receptor de angiotensina II tipo I, así que el incremento de la activación de este receptor por autoanticuerpos puede inducir la hipertensión y lesión vascular observada en la preeclampsia. (31)

FACTORES GENÉTICOS

Las mujeres primigrávidas que cuentan con una historia familiar de preeclampsia aumentan su riesgo de 2 a 5 veces en comparación con las primigrávidas que no cuentan con esta historia. Esto puede explicarse parcialmente por la impronta de genes. (32)

El riesgo de preeclampsia se incrementa 7 veces en pacientes que tuvieron preeclampsia en embarazos previos. (33)

Las pacientes que se embarazaron de hombres con parejas previas que desarrollaron preeclampsia tienen mayor riesgo de presentarla, de aquellas cuyas parejas anteriores de sus esposos, no presentaron preeclampsia. (34)

A pesar de que los estudios en embarazos gemelares con preeclampsia no han aportado información sobre algún factor genético, toda la información previa sugiere que tanto la madre como el padre, que contribuyen a la carga genética fetal, tengan un papel en la placentación deficiente con la consecuente aparición de preeclampsia.

Los genes para sFlt-1 y Flt-1 se encuentran en el cromosoma 13. Los fetos que tienen una copia extra de este cromosoma, como en la trisomía 13 pueden producir más cantidad de estos genes que los demás fetos; por lo que la incidencia de preeclampsia en madres cuyos fetos tienen esta trisomía es mayor

comparada con otras trisomías o con embarazos normales. (35)

DIETA

El papel del calcio y las hormonas calciotrópicas es aún incierto en la patogénesis de la preeclampsia.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Todas las manifestaciones de la preeclampsia pueden ser explicadas como una respuesta a la disfunción endotelial sistémica. (36, 37)

La hipertensión resulta de una alteración endotelial para controlar el tono vascular, la proteinuria y el edema sin resultado de un aumento de la permeabilidad vascular, y la coagulopatía es el resultado de una inadecuada expresión endotelial de factores procoagulantes.

La cefalea, la presencia de convulsiones, los síntomas visuales, la epigastralgia y la restricción del crecimiento intrauterino son secuelas de la disfunción endotelial en la vasculatura de los órganos blanco, tales como cerebro, hígado, riñón y placenta.

En diversos estudios se ha observado un aumento en las concentraciones circulantes de fibronectina, antígeno del factor VIII, y trombomodulina. (38)

Existe una disminución en la producción de vasodilatadores derivados del

endotelio, como el óxido nítrico y las prostaglandinas; con un incremento en la producción de sustancias vasoconstrictoras como endotelinas y tromboxanos. Existe una respuesta aumentada a la angiotensina II. (38)

La relación entre la enfermedad vascular preexistente y la susceptibilidad para desarrollar preeclampsia se debe al daño celular endotelial previo. Esto explicaría también el riesgo que presentan las pacientes con preeclampsia de desarrollar enfermedad cardiovascular posteriormente.

Las pacientes con historia de preeclampsia tienen mayor riesgo de enfermedad renal terminal e hipotiroidismo a largo plazo. (39, 40)

La placentación requiere de un gran proceso de angiogénesis para el establecimiento de un adecuado ambiente vascular para aportar tanto oxígeno como nutrientes al feto. La placenta produce una variedad de factores proangiogénicos y antiangiogénicos, el balance entre ellos es muy importante para el desarrollo de la placenta. El aumento en la producción de los factores antiangiogénicos rompe este balance y genera una disfunción endotelial sistémica, la cual es característica de la preeclampsia. (40)

El factor soluble tirosin cinasa 1 like-fms es un antagonista circulante del factor de crecimiento vascular endotelial. Este último es un factor mitogénico específico del endotelio que tiene un papel importante en promover la angiogénesis, su actividad es mediada por la interacción de dos receptores tirosin cinasas de gran afinidad VEGFR 1 (factor soluble tirosin cinasa 1 like-fms) y VEGFR 2 (dominio de inserción tirosin cinasa), los cuales se expresan selectivamente en la superficie de las células endoteliales vasculares. VEGFR 1 tiene dos isoformas: una isoforma transmembranosa y una forma soluble. El factor de crecimiento placentario es otro miembro de la familia del factor de crecimiento vascular endotelial que se produce principalmente en la placenta, el cual también se adhiere al receptor de VEGFR1. (41)

El factor soluble tirosin cinasa 1 like-fms antagoniza la acción biológica proangiogénica del factor de crecimiento endotelial vascular circulante y también antagoniza al factor de crecimiento placentario, uniéndose a ellos y evitando su interacción con otros receptores endógenos. El aumento de la expresión y secreción placentaria de factor soluble tirosin cinasa 1 like-fms parece tener un papel muy importante en la patogénesis de la preeclampsia, ya que se ha

observado que en comparación con embarazadas normotensas los niveles de factor soluble tirosin cinasa 1 like-fms se encuentran aumentados, mientras los valores del factor de crecimiento endotelial vascular y del factor de crecimiento placentaria se encuentran disminuidos en pacientes con preeclampsia. (42)

Se realizó un estudio en donde se demostró que las concentraciones del factor soluble tirosin cinasa 1 like-fms eran mayores en las mujeres con preeclampsia severa o cuando esta aparecía de manera temprana (<34 semanas) que en las pacientes con preeclampsia leve o tardía. (43)

Todas estas observaciones sugieren un papel importante del factor soluble tirosin cinasa 1 like-fms para algunas manifestaciones de la preeclampsia, sin embargo el factor desencadenante para que aumente su producción por la placenta permanece incierto; se ha propuesto que el factor podría ser la isquemia placentaria. (44)

Sin embargo la medición del factor soluble tirosin cinasa 1 like-fms continua en investigación, y para poder especificar su utilidad como predictor de preeclampsia todavía se necesitan estudios longitudinales y prospectivos. (44)

Los factores genéticos pueden desempeñar un papel en la producción excesiva de este factor, de igual forma el tamaño placentario (como sucede en el embarazo múltiple) puede contribuir. (45)

Existe otro factor que se produce en la placenta que contribuye a la disyunción endotelial generalizada observada en la preeclampsia. La endoglina es un corrector para el factor de crecimiento transformante beta, se expresa en la membrana de las células del endotelio vascular y en el sincitiotrofoblasto. Su forma soluble es una proteína antiangiogénica que pareciera tener un papel mediador en la preeclampsia. Estudios han demostrado que esta proteína se encuentra elevada en el suero de mujeres preeclámplicas dos a tres meses antes de la aparición de los síntomas, correlacionados con la severidad del cuadro y disminuyendo posterior a la resolución del embarazo. Cifras elevadas de la endoglina y un aumento en el radio del factor soluble tirosin cinasa 1 like-fms /

factor de crecimiento placentario son buenos predictores para el desarrollo de preeclampsia. (46)

La endoglina soluble aumenta la permeabilidad vascular e induce hipertensión, estudios en ratas han demostrado que potencia los efectos vasculares de del factor soluble tirosin cinasa 1 like-fms induciendo un estado severo de preeclampsia, incluyendo la aparición de síndrome de Hellp y restricción del crecimiento intrauterino. También inhibe las señales del factor de crecimiento transformante beta 1 en las células endoteliales y bloquea la activación mediada por este factor del óxido nítrico y la vasodilatación, sugiriendo que problemas en su regulación también contribuye al desarrollo de preeclampsia. (46)

Los fetos de madres preeclámpticas no tienen concentraciones séricas elevadas de ninguno de estos factores, con lo que se concluye que no experimentan ni hipertensión ni proteinuria debido a que no se exponen a altas concentraciones de factores antiangiogénicos. (47)

INFECCIÓN E INFLAMACIÓN

Los desechos circulantes de los sincitiotrofoblastos contribuyen a la inflamación materna y a algunas manifestaciones de la preeclampsia. Estas micropartículas acarrean proteínas antiangiogénicas como las mencionadas anteriormente (endoglina y factor soluble tirosin cinasa 1 like-fms). El estado inflamatorio aumenta la sensibilidad vascular endotelial a los factores tóxicos expuestos, pero no existe evidencia definitiva actualmente. (48)

Se han realizado estudios en donde se ha reportado un riesgo incrementado para preeclampsia en mujeres con infecciones del tracto urinario e infección periodontal; pero no se cuenta con más información.

La preeclampsia es un desorden multisistémico progresivo con un espectro que va desde leve a severa. La progresión a la severidad puede ser gradual o instaurarse rápidamente.

La función placentaria puede ser anormal en un embarazo múltiple, si la placenta no puede proveer de nutrientes o de oxígeno al feto, el feto no puede crecer de manera normal. La placenta se desarrolla de manera prematura y puede causar un crecimiento retardado principalmente en el tercer trimestre. Los embarazos gemelares dobles y de alto orden fetal en un 30% se encuentran por debajo de las medidas de ultrasonido y el porcentaje de complicaciones y de mortalidad se acerca al 25%. (49)

El ácido úrico, es un producto final del metabolismo de las purinas que se eleva en el suero materno durante el embarazo. El aumento de los niveles de ácido úrico materno, el aumento de la producción de ácido úrico fetal, la disminución de las bacterias intestinales o la disminución en la excreción renal son las teorías propuestas sobre el incremento de sus niveles. (61)

Se ha observado que los niveles de ácido úrico están elevados, comparado con los embarazos con productos únicos, independientemente de la presencia de enfermedades hipertensivas, se cree que es debido a que se produce por dos fetos, ya que se ha observado que los niveles de ácido úrico son mayores en el suero fetal que en el materno y que es excretado en las heces y orina materna. Si se miden los niveles de ácido úrico a las 30 o 31 semanas de gestación con un corte de 5.5 mg/dl se puede predecir la aparición de preeclampsia con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 74%. Con estas observaciones, el aumento de los niveles de ácido úrico, considerado como resultado de preeclampsia y no como una causa primaria de ésta, puede ser útil para predecir que pacientes están en riesgo para enfermedad hipertensiva tal como preeclampsia. (1)

DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA

Es muy importante que en el control prenatal se busquen intencionadamente signos y síntomas de preeclampsia. Una vez que se realiza el diagnóstico el tratamiento definitivo es la interrupción del embarazo, la cual debe decidirse según la edad gestacional, la severidad de la enfermedad y las condiciones materno-fetales. (9)

Los síntomas de preeclampsia ya fueron comentados previamente en los criterios diagnósticos de la enfermedad. En la mayoría de las pacientes estos síntomas se presentan después de las 34 semanas de gestación. (9)

Existe la presentación atípica la cual incluye uno de los siguientes síntomas:

- Aparición de los signos y síntomas antes de las 20 semanas de gestación.
- Hipertensión o proteinuria (no las dos) con o sin signos y síntomas característicos de preeclampsia severa.
- Aparición tardía en el postparto o exacerbación de la enfermedad (> 2 días postparto). (9)

Es una enfermedad progresiva, aunque la mayoría de las pacientes la desarrollan en etapas tardías del embarazo con empeoramiento gradual hasta el nacimiento, en aproximadamente 25% de las pacientes la preeclampsia se vuelve severa en un periodo de días a semanas, y de estas el 2% desarrolla eclampsia. (50)

El alumbramiento generalmente resulta en la resolución completa de los signos y síntomas.

Los diagnósticos diferenciales son: hipertensión arterial crónica, hipertensión arterial con preeclampsia sobreagregada, exacerbación de una enfermedad renal preexistente, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Las manifestaciones clínicas son mas severas en las gestaciones múltiples y tienen una presentación de la enfermedad de manera mas temprana (aproximadamente a las 35 semanas). (12)

Los embarazos múltiples con preeclampsia tienen un riesgo de 8.2 veces de presentar desprendimiento prematuro de placenta normoinsera comparado con 5.4 de las pacientes normotensas con embarazos múltiples. Se ha observado que se presenta preeclampsia severa en 2.2 veces más y proteinuria 1.25 veces más en gemelares que en embarazos únicos. (12)

El ácido úrico, es un producto final del metabolismo de las purinas que se eleva en el suero materno durante el embarazo. El aumento de los niveles de ácido úrico materno, el aumento de la producción de ácido úrico fetal, la disminución de las bacterias intestinales o disminución en la excreción renal son las teorías propuestas sobre el incremento de sus niveles. (12)

Se ha observado que los niveles de ácido úrico están elevados comparado a los embarazos con productos únicos, independientemente de la presencia de enfermedades hipertensivas, se cree que es debido a que se produce por dos fetos, ya que se ha observado que los niveles de ácido úrico son mayores en el suero fetal que en el materno y que es excretado en las heces y orina materna. Si se miden los niveles de ácido úrico a las 30 o 31 semanas de gestación con un corte de 5.5 mg/dl se puede predecir la aparición de preeclampsia con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 74%. Con estas observaciones , el aumento de los niveles de ácido úrico, considerado como resultado de preeclampsia y no como una causa primaria de ésta, puede ser útil para predecir que pacientes están en riesgo para enfermedad hipertensiva tal como preeclampsia. (12)

TRATAMIENTO DE PREECLAMPSIA

Las recomendaciones sobre el manejo de la enfermedad hipertensiva en el embarazo múltiple no difieren del embarazo con producto único. (61)

El tratamiento consiste en 3 puntos importantes: un diagnóstico temprano, una vigilancia estrecha y el tiempo de nacimiento. En pacientes ya preeclampticas lo

que se aconseja es la hospitalización con monitoreo de la tensión arterial, excreción urinaria de proteínas y determinaciones seriadas de plaquetas, enzimas hepáticas y pruebas de bienestar fetal con un esquema de esteroides entre las 33 y 34 semanas. (61)

En la preeclampsia severa o con datos de severidad, se considera la interrupción antes de la viabilidad fetal, cuando tiene 34 semanas de gestación o más, y cuando la madre está inestable independientemente de la edad gestacional.

Después de la viabilidad fetal y antes de las 34 semanas , cuando la madre y el feto están estables , se pueden transferir a un tercer nivel de atención o con alguna médico materno-fetal para reducir la morbilidad del nacimiento pretérmino. (51)

La vía de nacimiento depende de las condiciones materno-fetales y cervicales. Si no existe contraindicación para parto y el cérvix es favorable se pueden usar medicamentos para maduración cervical. El nacimiento vía abdominal es comprensible en mujeres con preeclampsia severa o eclampsia con menos de 32 semanas y con un Bishop bajo debido a la alta frecuencia de alteraciones en las pruebas sin estrés y a la dificultad para lograr la dilatación cervical a estas semanas, menos del 3% de inducciones pretérmino terminan en parto. (51)

En los casos de preeclampsia sin datos de severidad se recomienda el nacimiento después de las 37 semanas, de igual forma se pueden utilizar medicamentos en presencia de un cérvix desfavorable. Mientras que en el manejo de las 34 a las 36 semanas no hay un consenso establecido debido a que no se han hecho estudios en esta población. Pero la interrupción se sugiere en presencia de datos de severidad o a las 37 semanas. Antes de las 34 semanas se recomienda manejo expectante debido a los riesgos de prematuridad. (51)

El manejo ambulatorio es una opción para pacientes que no presentan signos de severidad pero deben estar en estrecha monitorización con consultas máximo cada 3 días, mientras que el manejo intrahospitalario facilita su abordaje y su manejo en una rápida progresión a la severidad. (51)

Se recomienda el decúbito lateral para aumentar el flujo placentario que puede ayudar en algunos embarazos, se recomienda una monitorización diaria de los movimientos fetales con los datos de alarma claramente explicados, tales como dolor de cabeza, cambios visuales, dificultad respiratoria o epigastralgia. (52)

En cuanto a los estudios de laboratorio, en la preeclampsia sin datos de severidad se deben repetir al menos cada semana para detectar progresión de la enfermedad, mínimo debe realizarse una biometría hemática, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático . entre los datos de laboratorio puede buscarse un hematocrito con elevación progresiva lo que sugiere hemoconcentración con contracción del volumen intravascular y progresión a una forma más severa de la enfermedad, mientras que una disminución puede indicar hemólisis. Una cifra de DHL elevada puede ser un marcador de severidad o de síndrome de HELLP. (52)

La presión arterial debe medirse al menos dos veces por semana. La restricción de ingesta de sodio y el uso de diuréticos no están indicados en el tratamiento de rutina. (53)

Para evaluar el estado fetal se recomienda realizar pruebas de bienestar fetal dos veces por semana con cuantificación de líquido amniótico. Una manifestación temprana de la preeclampsia es la restricción del crecimiento intrauterino y un signo de insuficiencia placentaria severa, si el primer ultrasonido que se realiza al hacer diagnóstico de preeclampsia es normal, se recomienda repetir el ultrasonido mínimo cada 3 semanas. (53)

En mujeres con menos de 34 semanas de gestación se recomienda la aplicación de corticoesteroides antedatados para ayudar a la madurez pulmonar, ya que el síndrome de distres respiratorio es común en mujeres preeclámpticas. (54)

En las pacientes con preeclampsia en trabajo de parto se requiere de estrecha monitorización de los líquidos, ya que existe un mayor riesgo de edema pulmonar, por lo que mantener los líquidos a 80ml/hra generalmente es suficiente en ausencia de hemorragia importante, si se llegara a presentar edema pulmonar los diuréticos están indicados.

Si existe hipertensión importante, se recomienda el uso de labetalol, hidralazina intravenosa o nifedipino. (54)

El medicamento antihipertensivo de elección es la hidralazina intravenosa 5mg en bolo, se puede repetir cada 20 minutos hasta 20mg. Si no se logra respuesta o la paciente experimenta taquicardia, cefalea, náusea, se pueden administrar 20mg de labetalol intravenoso o 10 mg de nifedipino vía oral. (61)

Se recomienda administrar sulfato de magnesio, el medicamento de elección, según la mayoría de las organizaciones, para prevenir las convulsiones en pacientes con preeclampsia, pero también es importante señalar que esta profilaxis no previene la progresión de la enfermedad, y en las pacientes que padecen hipertensión gestacional no se administra porque el riesgo de presentar convulsiones es menor al 0.1 %. (55, 56)

El mecanismo de acción del sulfato de magnesio no está muy claro, pero se cree que su efecto principal es central, aumentando el umbral de las convulsiones al actuar sobre el receptor de n-metil de aspartato, también estabiliza la membrana en el sistema nervioso central al bloquear los canales de calcio no específicos y disminuye la acetilcolina en las terminales nerviosas motoras.

El esquema de sulfato de magnesio más utilizado es el de administrar 6mg intravenosos en 15 a 20 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento de 2gr por hora en infusión continua, con rangos terapéuticos entre 4.8 y 8.4, siendo la pérdida del reflejo patelar la primera manifestación de hipermagnesemia, así como insuficiencia respiratoria y poliuria. Se recomienda continuar el sulfato de magnesio hasta 24 hrs postparto. (57, 58)

En cuanto a la toxicidad por este medicamento, se ha reportado que a niveles séricos de 7 a 10 meq/l se pierden los reflejos, de los 10 a 13 meq/l se presenta parálisis respiratoria y alteraciones cardíacas con concentraciones mayores a 15 meq/l, y falla cardíaca por arriba de 25 meq/l, y si se presenta toxicidad se debe administrar gluconato de calcio (1 gr intravenoso en 5 a 10 minutos). Entre sus efectos sobre el feto se puede encontrar disminución de la frecuencia cardíaca

fetal basal y variabilidad mínima o ausente debido a que cruza la barrera placentaria. (58)

El tratamiento con sulfato de magnesio disminuye de manera transitoria las concentraciones de calcio total y de calcio ionizado ya que suprime la liberación de hormona paratiroidea. Una vez que cesa la administración del medicamento se retorna a los niveles normales de calcio. (58)

En lo que se refiere al periodo postparto, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia recomienda vigilar la tensión arterial de manera intrahospitalaria las primeras 72 hrs y nuevamente a los 7-10 días postparto. (58)

La posibilidad de que recurra la preeclampsia es mayor después de un embarazo único que en embarazos múltiples. (59)

Las complicaciones que pueden presentarse en patología placentaria son : restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta; las mujeres que desarrollan preeclampsia a una edad gestacional temprana tienen mayor riesgo de presentar estas complicaciones en embarazos subsecuentes que las que presentan preeclampsia mas tarde. (60)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El embarazo múltiple presenta condiciones que pueden ocasionar la presencia o no de estados hipertensivos de la gestación. Se ha señalado que el embarazo múltiple favorece la aparición de la preeclampsia. La presencia de esta condición obstétrica hace que el pronóstico materno fetal pueda ensombrecerse.

Las pacientes con embarazo múltiple que presentan preeclampsia, tienen características demográficas y clínicas diferentes de quienes no presentan esta complicación.

JUSTIFICACIÓN

Conocer características demográficas y clínicas que se asocian a la presencia de preeclampsia es útil para detectar tempranamente esta complicación y hacer el manejo adecuado de esta complicación.

HIPÓTESIS

Hipótesis 0

Las pacientes con embarazo múltiple y preeclampsia, tiene características clínicas y demográficas diferentes a las pacientes que no tiene esta complicación.

Hipótesis 1

Las pacientes con embarazo múltiple y preeclampsia, tiene características clínicas y demográficas iguales a las pacientes que no tiene esta complicación.

OBJETIVO

Comparar las características demográficas y clínicas en las pacientes con embarazo múltiple con y sin preeclampsia, en una revisión retrospectiva de 2011 a 2013 en el Hospital Ángeles México .

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, comparando los casos de pacientes con embarazo múltiple que desarrollaron preeclampsia con aquellas pacientes que no la presentaron en el periodo del año 2011 al año 2013

En total se realizó una revisión de 85 expedientes, de aquellas pacientes quienes presentaran gestación múltiple en el Hospital Ángeles México

Se realizó un análisis comparativo entre estos dos grupos de pacientes: el primer grupo consta de 19 pacientes que desarrollaron enfermedad hipertensiva durante la gestación y 66 pacientes que no presentaron esta complicación.

Los parámetros a analizar fueron: características demográficas y clínicas.

Variables cuantitativas demográficas :

Edad materna

Numero de gestas

- Número de partos

- Número de abortos
- Número de cesáreas

Peso materno

Talla materna

IMC

Semanas de gestación a la resolución del embarazo

Variables cuantitativas clínicas:

Cifra de tensión arterial diastólica máxima

Cifra de tensión arterial sistólica máxima

Cifra de proteinuria máxima

Valor de hemoglobina más reciente

Valor de hematocrito más reciente

Peso de Gemelo 1

Peso de Gemelo 2

Peso de gemelo 1 y 2

Cantidad de sangrado al momento de la resolución.

Se tomaron como variables cualitativas las siguientes:

Antecedente de Diabetes Mellitus

Antecedente de Hipertensión arterial

Antecedente de infección de vías urinarias durante la gestación

Uso de inductores de madurez pulmonar

Otras variables cuantitativas:

Valor asignado de Apgar al minuto 1 de nacimiento de Gemelo 1

Valor asignado de Apgar al minuto 5 de nacimiento de Gemelo 1

Valor asignado de Apgar al minuto 1 de nacimiento de Gemelo 2

Valor asignado de Apgar al minuto 5 de nacimiento de Gemelo 2

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas principales fueron comparadas por la prueba de T de student para dos muestras con varianzas desiguales. Los resultados fueron calificados como significativos cuando el valor de la P fue < 0.05 .

RESULTADOS

Durante el desarrollo de la presente tesis se realizó un análisis de 85 pacientes con embarazo múltiple de un hospital privado en el periodo del año 2011 al año 2013.

De este total de pacientes, se encontró que 19 (22.35%) de ellas presentaron como complicación preeclampsia y las 66 (77.64%) pacientes restantes no la desarrollaron.

Acerca de las variables cuantitativas de estas pacientes se encontró lo siguiente:

Variabes demográficas (edad materna, número de gestas, número de partos, cesáreas, abortos, peso, talla, índice de masa corporal, semanas de gestación al momento de la resolución) no mostraron significancia estadística con un valor de $p > 0.05$.

Dentro de las variables clínicas se encontró que la media de proteinuria máxima en pacientes con preeclampsia fue de 187.4 mg comparado con 3.1 mg en pacientes que no presentaron preeclampsia con una significancia estadística de $p < 0.05$.

La media del peso al nacer del Gemelo 2 en pacientes con preeclampsia fue de 1971.4 gr en comparación con 2161.8 gr del peso del gemelo 2 en pacientes sin preeclampsia con significancia estadística de $p < 0.05$.

El peso del gemelo 1 y gemelo 2 tuvo una media de 2000.3 gr en pacientes con preeclampsia comparado con 2168.3 gr en los gemelos de pacientes sin preeclampsia con una significancia estadística de $p < 0.05$.

Las demás variables clínicas, como los niveles de hemoglobina, hematocrito, tensión arterial diastólica, tensión arterias sistólica, el peso del gemelo 1 al nacer y la cantidad de sangrado a la resolución del embarazo no tuvieron significancia estadística obteniendo un valor de $p > 0.05$. (Tabla 1)

Analizando otras variables cualitativas se observó que 9 de las pacientes con preeclampsia tenían antecedente de Diabetes Mellitus comparado con 24 pacientes sin preeclampsia,

De las pacientes con preeclampsia 6 presentaban antecedente de hipertensión arterial sistémica en comparación con 22 de las pacientes sin preeclampsia.

Las infecciones de vías urinarias estuvieron presentes en 3 pacientes con preeclampsia comparado con 21 pacientes que padecieron esto sin presentar preeclampsia pero dado el número pequeño de casos no se pudo hacer análisis estadístico.

En 12 pacientes con preeclampsia se administraron medicamentos inductores de la madurez pulmonar fetal en comparación con 41 pacientes sin preeclampsia. (Tabla 2)

En cuanto a la calificación Apgar al minuto de nacimiento, se observó una media de 8.4 en el gemelo 1 de pacientes con preeclampsia comparado con 8.3 de pacientes sin esta patología.

En el gemelo 2 se observó una media de 8.6 en pacientes con preeclampsia en comparación con 8.4 de mujeres sin preeclampsia.

A los 5 minutos se obtuvo una media de 9.1 en el gemelo 1 en pacientes que padecían preeclampsia comparado con 8.9 en pacientes sin esta complicación.

En el gemelo 2 se observó una media de 9 en pacientes con preeclampsia en comparación con 8.7 en mujeres sin preeclampsia. (Tabla 3)

DISCUSIÓN

A lo largo del desarrollo del presente trabajo se encontró que en la población en estudio, las características como la edad materna, el peso, la talla, el índice de masa corporal, las cifras tensionales no tuvieron diferencias significativas.

Por otro lado se observó que las cifras máximas de proteinuria son mayores en las pacientes con preeclampsia en comparación con aquellas que no presentaron esta complicación.

En las pacientes incluidas en este estudio se encontró menor peso al nacimiento del gemelo 2 en aquellas que padecieron preeclampsia.

En cuanto al peso de ambos gemelos se encontró que era menor en pacientes con preeclampsia, este hallazgo podría ser por la restricción de crecimiento frecuente en esta patología.

La limitación que se encontró en este estudio fue el tamaño pequeño de la muestra establecido a 3 años.

CONCLUSIÓN

De acuerdo a los datos recogidos y observaciones realizadas se concluye que en las pacientes con embarazo múltiple que desarrollaron preeclampsia no existen diferencias significativas en cuanto a los factores de riesgo como lo refiere la literatura consultada; sin embargo se considera que el número de casos es limitado.

Se logró observar diferencia entre los dos grupos en estudio en las cifras de proteinuria, lo cual constituye una de las manifestaciones de preeclampsia que no es constante.

En cuanto al efecto sobre el peso de los gemelos si se observó una disminución en aquellos recién nacidos hijos de madre con preeclampsia, lo cual es respaldado por la literatura antes descrita.

El desarrollo de preeclampsia es una de las complicaciones de la gestación múltiple, su fisiopatología es multifactorial por lo que es importante poner atención a todos los factores de riesgo mencionados en la literatura para poder prevenir, detectar y tratar a tiempo dicha enfermedad por todos los riesgos que conlleva tanto para la madre como para los productos de la gestación.

Se necesitan mas estudios con un mayor número de casos para encontrar correlación entre los factores de riesgo y el desarrollo de la enfermedad en cuestión. Sin embargo se considera que los datos recogidos durante la realización de esta tesis pueden dar pauta para diversas vertientes de la asociación embarazo múltiple y preeclampsia.

TABLA 1



VARIABLES	MEDIA		DESVIACION ESTANDAR		No. CASOS		PRUEBA T	VALOR P
	CON PREE	SIN PREE	CON PREE	SIN PREE	CON PREE	SIN PREE		
EDAD	35	34.1	4.5	5.4	19	66	-0.8	NS
GESTAS PARA ABORTO	1.7	1.7	0.88	0.75	19	66	-0.2	NS
CESAREA	0.1	0.1	0.46	0.4	19	66	0.1	NS
PESO	0.3	0.3	0.6	0.5	19	66	-0.2	NS
TALLA	0.4	0.3	0.5	0.5	19	66	-0.5	NS
IMC	78.7	76	9	11.4	19	66	-1.1	NS
TAS	1.6	1.6	0.1	0.1	19	66	0.6	NS
TAD	31.4	29.9	3.3	4.2	19	66	-1.6	NS
PROTEINURIA MAX	145.8	111.4	8.4	11.6	19	66	-20.7	NS
HB	93.4	70.9	5.8	7.9	19	66	-23	NS
HTO	187.4	3.1	294.5	24.7	19	66	-3	P<0.05
SDA LA RESOLUCION	13	13.2	1.4	1.5	17	55	0.5	NS
1ER PESO	38.2	39.3	4.1	4	17	55	0.1	NS
2O PESO	35	35.3	2.2	2.1	19	66	0.6	NS
3O PESO	2029.3	2174.8	505.6	392.7	19	66	1.2	NS
PESO AL NACER	1971.4	2161.8	420.1	461.7	19	65	1.7	P<0.05
SANGRADO	2000.3	2168.3	459.4	426.7	38	131	2.1	P<0.05
	550	538.7	179.9	204.8	18	66	-0.3	NS

TABLA 2

VARIABLES	NO. CASOS		TOTAL CASOS	
	CON PREE	SIN PREE	CON PREE	SIN PREE
ANTI DM	9	24	19	66
ANTI HTA	6	22	19	66
IVU	3	21	19	66
INDUCCION MADU	12	41	19	66

TABLA 3

VARIABLES	MEDIA		DESVIACIÓN ESTANDAR	
	CON PREE	SIN PREE	CON PREE	SIN PREE
GEM 1 APGAR 1	8.4	8.3	0.8	0.8
GEM 1 APGAR 5	9.1	8.9	0.3	0.4
GEM 2 APGAR 1	8.6	8.4	0.8	0.9
GEM 2 APGAR 5	9	8.7	0.3	0.5

BIBLIOGRAFÍA

1. Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. *N Engl J Med* 1973; 288:1276.
2. Luke B. The changing pattern of multiple births in the United States: maternal and infant characteristics, 1973 and 1990. *Obstet Gynecol* 1994; 84:101.
3. Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. *Semin Perinatol* 2002; 26:239.
4. Martin NG, Olsen ME, Theile H, et al. Pituitary-ovarian function in mothers who have had two sets of dizygotic twins. *Fertil Steril* 1984; 41:878.
5. Marshall JR. Ovulation induction. *Obstet Gynecol* 1970; 35:963.
6. Dubecq F, Dufour P, Vinatier D, et al. Monoamniotic twin pregnancies. Review of the literature, and a case report with vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66:183.
7. Blondel B, Kogan MD, Alexander GR, Dattani N, Kramer MS, Macfarlane A, Wen SW. The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: an international study. *Am J Public Health*. 2002;92(8):1323.
8. Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik E. What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States. *Clin Obstet Gynecol*. 1998;41(1):114.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.
10. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170:1.
11. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA* 2002; 287:3183.
12. Stephan Krotz, Javier Fajardo, Sanjay Ghandi, Ashlesha Patel. Hypertensive disease in twin pregnancies: a review. *Twin Research* 2002. Volume 5 Number 1

pp. 8–14

13. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, et al. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *Am J Perinatol* 2007; 24:257.

14. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69:1.

15. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006; 27:939.

16. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99:2152.

17. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91:950.

18. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341:1447.

19. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:669.

20. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:193.

21. Ilekis JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia--a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci* 2007; 14:508.

22. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science* 1994; 266:1508.

23. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol* 1997; 151:1809.

24. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99:2152.

25. Zhou Y, Gormley MJ, Hunkapiller NM, et al. Reversal of gene dysregulation in cultured cytotrophoblasts reveals possible causes of preeclampsia. *J Clin Invest* 2013; 123:2862.
26. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:422.
Palmer SK, Moore LG, Young D, et al. Altered blood pressure course during normal
27. Robillard PY, Hulseley TC, Périnanin J, et al. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994; 344:973.
28. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:5.e1.
29. Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200:957.
30. AbdAlla S, Lothar H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med* 2001; 7:1003.
31. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008; 14:855.
32. van Dijk M, Mulders J, Poutsma A, et al. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat Genet* 2005; 37:514.
33. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.
34. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, et al. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ* 1998; 316:1343.
35. Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:891.
36. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:499.
37. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens* 1991; 4:700.

38. Taylor RN, Crombleholme WR, Friedman SA, et al. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:895.
39. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, et al. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008; 359:800.
40. Levine RJ, Vatten LJ, Horowitz GL, et al. Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study. *BMJ* 2009; 339:b4336.
41. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18:4.
42. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:177.
43. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1541.
44. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294:H541.
45. Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:428.e1.
46. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006; 12:642.
47. Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, et al. Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:176.e1.
48. Rajakumar A, Cerdeira AS, Rana S, et al. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Hypertension* 2012; 59:256.
49. American Society of Reproductive medicine. Multiple pregnancy and birth : twins, triplets, and high order multiples. 2012

50. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; 95:24.
51. Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, et al. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1210.
52. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.
53. Unger C, Biedermann K, Szloboda J, et al. [Sodium concentration and pre-eclampsia: is salt restriction of value?]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998; 202:97.
54. Langenveld J, Ravelli AC, van Kaam AH, et al. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of a national registry. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:540.e1.
55. Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:300.
56. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.
57. Witlin AG, Sibai BM. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; 92:883.
58. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1520.
59. Trogstad L, Skrondal A, Stoltenberg C, et al. Recurrence risk of preeclampsia in twin and singleton pregnancies. *Am J Med Genet A* 2004; 126A:41.
60. Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Previous preeclampsia and risks of adverse outcomes in subsequent nonpreeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:148.e1.
61. Misty C. Day, MD, John R. Barton, MD, John M. O'Brien, MD, Niki B. Istwan, RN, and Baha M. Sibai, MD. The Effect of Fetal Number on the Development of

Hypertensive Conditions of Pregnancy. Obstetrics & gynecology. November 2005
.vol. 106, no. 5, part 1,