



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TÍTULO DE LA TESIS:

DIABETES Y EMBARAZO COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO PARA
DESARROLLAR ENFERMEDAD HIPERTENSIVA, EN EL HOSPITAL
REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA 2017-2018

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

PRESENTA:

JESÚS LÓPEZ ORTIZ

ASESORES DE TESIS:

JOSÉ ANGEL CORTES REYNA

CIUDAD DE MÉXICO

JULIO 2019



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.

DEDICATORIA

A MIS MAESTROS QUE SU CONOCIMIENTO SERA ETERNO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	López
Apellido materno	Ortiz
Nombre	Jesùs
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de medicina
Carrera	Ginecología y Obstetricia
No. de cuenta	305307169
DATOS DEL ASESOR	
Apellido paterno	Cortes
Apellido materno	Reyna
Nombre	Jose Angel
DATOS DE LA TESIS	
Título	DIABETES Y EMBARAZO COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO PARA DESARROLLAR ENFERMEDAD HIPERTENSIVA, EN EL HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA DE 2017-2018
No. de páginas	57
Año	2019

INDICE

RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	35
JUSTIFICACIÓN:.....	35
OBJETIVOS	36
HIPÓTESIS.....	36
MATERIAL Y METODOS.....	37
DISEÑO	37
VARIABLES OPERACIONALES	38
DESCRIPCION DEL ESTUDIO.....	41
ANALISIS ESTADISTICO	41
CONSIDERACIONES ETICAS.....	41
RECURSOS.....	41
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	49
BIBLIOGRAFÍA	50

TITULO

DIABETES Y EMBARAZO COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO PARA DESARROLLAR ENFERMEDAD HIPERTENSIVA, EN EL HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA DE 2017-2018

RESUMEN

TITULO:DIABETES Y EMBARAZO COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO PARA DESARROLLAR ENFERMEDAD HIPERTENSIVA, EN EL HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA DE 2017-2018

OBJETIVO GENERAL: Conocer que las pacientes que presentan diabetes y embarazo tienen mayor riesgo de presentar enfermedades hipertensivas.

ANTECEDENTES: La preeclampsia es un trastorno multisistémico cuyos criterios clínicos no han cambiado en la última década: edad gestacional mayor de 20 semanas, presión arterial mayor de 140/90 mmHg, tira reactiva con 1+ o muestra aislada de orina con 30mg de proteínas en dos muestras de 4 a 6 h. En ausencia de proteinuria, el diagnostico de preeclampsia podría establecerse cuando la hipertensión gestacional es asociada con síntomas cerebrales persistentes, epigastralgia o dolor en cuadrante superior derecho con nausea o vómito o bien trombocitopenia con alteraciones en las concentraciones de enzimas hepáticas. En todo el mundo causa 10 a 15% de las muertes maternas, algunas fuentes epidemiológicas reportan hipótesis causales inmunológicas, tromboticas, genéticas, mala adaptación placentaria y estrés oxidativo. **MATERIAL Y METODOS:** Lugar:

Hospital Regional General Ignacio Zaragoza

Población: Derechohabientes del instituto de Seguridad y Servicios Sociales de Trabajadores del Estado Diagnosticados con diabetes gestacional o pregestacional entre el 2017 y 2018 del servicio de medicina materno fetal.

Numero de pacientes : 100. **DISEÑO DE ESTUDIO:** Se selecciono del archivo del area de Medicina Materno Fetal perteneciente al servicio de Ginecologia y Obstetricia del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza. Se tomaran expedientes de pacientes que llevan control prenatal en la clinica de “ diabetes y

embarazo “ entre el año 2017 -2018. Se realizara una base de datos en excel con las variables antes mencionadas.

RESULTADOS: las pacientes con diagnostico de diabetes pregestacional es mas comun que desarrollen algun tipo de trastorno hipertensivo, sin embargo no es tan comun la asociacion de diabetes y embarazo con alteraciones de cifras tensionales como se menciona en la literatura.

Palabras clave: preeclampsia sin criterios de severidad, preeclampsia con criterios de severidad, sindrome de HELLP, hipertension gestacional.

SUMMARY

TITLE:DIABETES AND PREGNANCY AS AN ASSOCIATED RISK FACTOR TO DEVELOP HYPERTENSIVE DISEASE, IN THE IGNACIO ZARAGOZA GENERAL REGIONAL HOSPITAL 2017-2018

GENERAL OBJECTIVE: To know that patients who have diabetes and pregnancy have a higher risk of presenting hypertensive diseases. BACKGROUND: Preeclampsia is a multisystemic disorder whose clinical criteria have not changed in the last decade: gestational age greater than 20 weeks, blood pressure greater than 140/90 mmHg, test strip with 1+ or isolated urine sample with 30mg of proteins in two samples from 4 to 6 h. In the absence of proteinuria, the diagnosis of preeclampsia could be established when gestational hypertension is associated with persistent brain symptoms, epigastralgia or pain in the upper right quadrant with nausea or vomiting or thrombocytopenia with alterations in liver enzyme concentrations. Worldwide it causes 10 to 15% of maternal deaths, some epidemiological sources report causal immunological, thrombotic, genetic hypotheses, poor placental adaptation and oxidative stress. MATERIAL AND METHODS: Place: General Ignacio Ignacio Regional Hospital
Population: Right holders of the Institute of Social Security and Services of State Workers Diagnosed with gestational or pregestational diabetes between 2017 and 2018 of the maternal fetal medicine service.
Number of patients: 100. STUDY DESIGN: It was selected from the archives of the area of Maternal Fetal Medicine belonging to the Gynecology and Obstetrics Department of the General Ignacio Zaragoza Regional Hospital. Records of patients

who have prenatal control in the clinic of "diabetes and pregnancy" will be taken between 2017-2018. An excel database will be made with the aforementioned variables.

RESULTS: Patients diagnosed with pregestational diabetes are more common to develop some type of hypertensive disorder, however the association of diabetes and pregnancy with alterations in blood pressure is not as common as mentioned in the literature.

Keywords: preeclampsia without severity criteria, preeclampsia with severity criteria, HELLP syndrome, gestational hypertension.

MARCO TEÓRICO.

Los trastornos hipertensivos del embarazo representan la complicación más común en el embarazo, afectando aproximadamente el 15% de los embarazos y representan casi el 18% de todas las muertes maternas en el mundo, con un estimado de 62 000 a 77 000 muertes por cada año. Tanto la morbilidad y la mortalidad materna se incrementa en paciente con embarazo complicado por preeclampsia y posee implicaciones económicas significativas para la familia de la paciente afectada por la enfermedad y para los servicios de salud.[1]

La preeclampsia es un trastorno multisistémico cuyos criterios clínicos no han cambiado en la última década: edad gestacional mayor de 20 semanas, presión arterial mayor de 140/90 mmHg, tira reactiva con 1+ o muestra aislada de orina con 30mg de proteínas en dos muestras de 4 a 6 h. En ausencia de proteinuria, el diagnóstico de preeclampsia podría establecerse cuando la hipertensión gestacional es asociada con síntomas cerebrales persistentes, epigastralgia o dolor en cuadrante superior derecho con náusea o vómito o bien trombocitopenia con alteraciones en las concentraciones de enzimas hepáticas. En todo el mundo causa 10 a 15% de las muertes maternas, algunas fuentes epidemiológicas reportan hipótesis causales inmunológicas, trombóticas, genéticas, mala adaptación placentaria y estrés oxidativo. [1]

Los desordenes hipertensivos en el embarazo pueden ser clasificados como:

1. a) Hipertensión Preexistente

Con condiciones comorbidas

Con evidencia de preeclampsia

2. b) Hipertension gestacional

Con condición comorbida

Con evidencia de preeclampsia

3. c) Preeclampsia

4. d) Otras Formas Hipertensivas:

Hipertension transitoria

Hipertensión de bata blanca

5. e) Hipertensión enmascarada

Preeclampsia: Es el estado que se caracteriza por la presencia de hipertensión y proteinuria significativa, lo que ocurre por primera vez después de la semana 20 del embarazo, durante el parto o en el puerperio. También es preeclampsia cuando existe hipertensión en el embarazo y un criterio de severidad aun cuando no haya proteinuria demostrada en un primer momento. [1]

Preeclampsia severa o preeclampsia con criterios de severidad: Es la preeclampsia con uno o más de los siguientes criterios:

Síntomas maternos: cefalea persistente o de novo; alteraciones visuales ó cerebrales; epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho; dolor torácico o disnea, signos de disfunción orgánica, y en caso de hipertensión severa (sistólica ≥ 160 y/ó

diastólica ≥ 110 mm Hg); edema agudo pulmonar o sospecha de desprendimiento placentario. [1]

Alteraciones de laboratorio: Elevación de creatinina sérica (> 1.1 mg/dL), incremento de AST o ALT (> 70 IU/L) o deshidrogenasa láctica; disminución de plaquetas $< 100,000/$ mm³. [1]

Síndrome HELLP: Denominación en inglés (Hemólisis, Enzimas hepáticas elevadas y Plaquetas bajas) es una presentación particular de la preeclampsia severa. [1]

Hipertensión arterial crónica en el embarazo: es la hipertensión que esta presente antes del embarazo o que es diagnosticada antes de las 20 semanas de gestación. De acuerdo la etiología puede ser primaria o secundaria.

Cuando se diagnostica hipertensión arterial secundaria durante el embarazo deberá determinarse la etiología (enfermedad renovascular, enfermedad de Cushing, etc.) en la medida de lo posible. [1]

Hipertensión gestacional: hipertensión que se presenta por primera vez posterior a las 20 semanas de gestación con ausencia proteinuria demostrada por recolección de orina de 24 horas o por cociente proteínas/creatinina urinaria en una muestra al azar. [1]

La prevalencia de diabetes gestacional a nivel mundial se ha estimado en 7% de todos los embarazos, resultando en más de 200 mil casos anuales. [2]. La prevalencia mundial de hiperglucemia en el embarazo en mujeres den 20 a 49 años es del 16.8% y tan solo en el año 2013 se reportaron 21.4 millones de nacidos vivos de madres con este diagnostico. [3]. Se ha observado un incremento de este padecimiento en los ultimos años debido al aumento de la prevalencia de este padecimiento en los ultimos años debido al aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en las mujeres en edad reproductiva y por el incremento de la edad materna al momento del embarazo.[3] Si bien la diabetes gestacional suele remitir

con la resolución del embarazo hasta en el 90% de los casos, su diagnóstico está vinculado con mayor morbi-mortalidad materno-fetal y es un factor de riesgo importante para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y de otras enfermedades cardiometabólicas para la mujer que lo padece y para su descendencia.[4]

En México, se ha realizado varios estudios para determinar la prevalencia en 1986 Forsbach y cols.[5], encontraron una prevalencia del 4.3% en una población de mujeres atendidas en un hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey; posteriormente en 1993 Tamez y cols.[6], reportaron una prevalencia del 6.0% en el mismo estado; en 1995 Meza y cols.[7] estimaron en Ciudad Juárez una prevalencia de 11% en esta región del norte del país y en 1997 López de la Peña y cols.[8] publicaron una prevalencia del 6.9% en un hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social en Aguascalientes. En el Instituto Nacional de Perinatología, Reyes y cols.[9] publicaron en 2012 una prevalencia del 10.3% utilizando los criterios de la Asociación Americana de Diabetes del 2011, incrementando hasta tres veces más (30.1%) cuando en la misma población se utilizaba los criterios de la Asociación Internacional de Grupos de Estudio y Embarazo (IADPSG)[9].

- **Fisiopatología**

En términos generales se considera que el embarazo es un estado diabetogénico, los cambios hormonales propios del embarazo tienen un efecto preponderante en la aparición de resistencia a la insulina. Este efecto se da principalmente en los tejidos metabólicamente más activos, como el tejido adiposo y el tejido musculoesquelético en los que la utilización de glucosa mediada por la insulina se reduce hasta el 60%[10]. Al inicio del embarazo durante el primer trimestre de la gestación las concentraciones crecientes de estradiol y progesterona favorecen la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, en consecuencia, se observa una tendencia a la hipoglucemia durante esta etapa de la gestación.[11] Conforme avanza el embarazo, la placenta aumenta la producción de hormona somatomamotrófica coriónica humana y sumados a los cambios que se presentan en las concentraciones de prolactina y cortisol maternos, se inicia una etapa de

resistencia a la insulina después de la semana 20 de gestación con gran tendencia a la hipoglucemia y a la lipólisis en ayuno.[10] Basado en los cambios anteriormente descritos la posibilidad que una paciente desarrolle diabetes gestacional es mayor cuando existe obesidad, obesidad y resistencia a la insulina y se incrementa importantemente conforme avanza la gestación. Por otro lado, estos cambios también explican porque una mujer con diabetes mellitus pregestacional experimenta mejoría en su control de diabetes al inicio de la gestación, con agravamiento y por tanto mayores requerimientos de insulina en la segunda mitad del embarazo.[12]

FACTORES DE RIESGO

La preeclampsia es un trastorno asociado con el embarazo, afecta al 4,6% (intervalo de confianza (IC) del 95%, 2,7 a 8,2) de todos los embarazos, y sigue siendo una causa principal de morbilidad y mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. En la forma severa de preeclampsia, que generalmente se manifiesta a partir de la segunda mitad del embarazo, se observa un aumento significativo en la mortalidad y morbilidad perinatal. La patogénesis de la preeclampsia no ha sido clara durante muchos años, y los mecanismos subyacentes precisos aún no han dilucidado. Sin embargo, se han identificado varios factores de riesgo para la preeclampsia. En una revisión sistemática, se informó que la prevalencia de preeclampsia era de 4.6% (IC 95%, 2.7–8.2) en todas las regiones del mundo, desde 1.0% en la región del Mediterráneo Oriental (EMRO) hasta 5.6% en África (AFRO)[13]

- **Nuliparidad**

La preeclampsia se considera generalmente como una enfermedad del primer embarazo. Un embarazo normal previo se asocia con una frecuencia marcadamente disminuida de preeclampsia. Por lo tanto, la nuliparidad es un factor de riesgo significativo para la preeclampsia. El riesgo relativo (RR) de preeclampsia entre las mujeres nulíparas se reporta de 2,1 (IC del 95%, 1,9 a 2,4). Este hallazgo apoya la mala adaptación inmunológica como causa de preeclampsia.[14]

- **Nueva paternidad**

Robillard et al. informaron que la incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo fue de 11.9% entre primíparas, 4.7% entre multíparas con mismo padre y 24.0% entre multíparas con padre diferente, que la duración de la actividad sexual antes de la concepción de primíparas y multíparas estaba inversamente relacionada a la incidencia de HDP, y que se observaron resultados similares después de los ajustes por raza, educación, edad materna, estado civil y el número de embarazos. El efecto protector de la multiparidad en la preeclampsia se anula si hay cambio de pareja. Feeney y Scott revisaron 34,201 partos de multíparas e identificaron a 47 pacientes con preeclampsia severa después de embarazos normotensos, sin albuminuria previa. En 13 de estos pacientes, el embarazo afectado fue aparentemente por un nuevo padre en comparación con 3 controles ($p < 0,01$). Tubbergen et al. examinaron el impacto del cambio en la paternidad sobre la incidencia de preeclampsia en mujeres multíparas. Ellos encontraron que la prevalencia de nueva paternidad fue significativamente mayor ($p < 0,0001$) para la preeclampsia que para los controles, con un odds ratio (OR) de 8,6 (95% CI, 3.1–23.5). Saftlas et al. también investigó si las mujeres nulíparas con un aborto previo que cambiaron de pareja también perdían el efecto protector del embarazo anterior. El riesgo de preeclampsia fue casi un 50% menor en mujeres con antecedentes de aborto involuntario o pérdida fetal que concibieron nuevamente con la misma pareja (OR ajustada, 0,54; IC del 95%, 0,31 a 0,97). En contraste, encontraron que las mujeres con antecedentes de pérdida fetal que concibieron con una nueva pareja tenían el mismo riesgo de preeclampsia que las mujeres sin antecedentes de aborto espontáneo o pérdida fetal (OR ajustada, 1,03; IC del 95%, 0,72–1,47). Estos hallazgos epidemiológicos apoyan la inducción de tolerancia inadecuada a través de células T (Treg) reguladoras que inducen preeclampsia. En un segundo embarazo con la misma pareja, las células Treg antigenspecíficas paternas se expanden rápidamente en la etapa temprana del embarazo en ratones. Esta expansión de las células Treg específicas del antígeno paterno desempeñan funciones importantes en el mantenimiento del embarazo, lo que reduce el riesgo de preeclampsia.[15]

- **Exposicion espermatica limitada**

El riesgo de preeclampsia aumenta entre las mujeres que tienen una exposición limitada al esperma de su pareja. Klonoff-Cohen et al. encontraron que el riesgo de preeclampsia aumentó 2,37 veces (95% CI, 1.01-5.58) para los usuarios de anticonceptivos que previenen la exposición al esperma en un estudio de casos y controles. Robillard et al. especularon que una prolongada duración de la convivencia sexual antes de la concepción puede proteger contra los trastornos hipertensivos del embarazo. Wang et al. demostraron que el riesgo de preeclampsia era tres veces mayor en mujeres que nunca estuvieron expuestas al esperma de su pareja, es decir, aquellas tratadas con ICSI realizadas con esperma obtenido quirúrgicamente, que en aquellas expuestas a las células espermáticas de su pareja y al fluido seminal, es decir, aquellas tratadas con fertilización in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) con espermatozoides eyaculados (OR, 3,10; IC del 95%, 1,59–6,73). Estos hallazgos sugirieron que la exposición a largo plazo al fluido seminal redujo el riesgo de preeclampsia. Robertson et al. y colaboradores demostraron que la exposición con plasma seminal desempeña un papel importante en la inducción de células Treg específicas para el antígeno paterno.[16]

- **Intervalo entre embarazos**

Usando datos del Registro de Nacimientos de Noruega, un registro de base poblacional (551,478 mujeres que tuvieron 2 o más partos con producto único y 209,423 mujeres que tuvieron 3 o más partos de producto unico), la preeclampsia ocurrió en el 3.9% de los primeros embarazos, 1.7% de los segundos embarazos, y 1,8% de los terceros embarazos cuando una mujer tenía la misma pareja. Después de los ajustes por la presencia o ausencia de un cambio en la pareja, la edad materna y el año del parto, el OR para la preeclampsia por cada aumento de 1 año en el intervalo entre partos fue de 1.12 (IC 95%, 1.11–1.13). Este hallazgo se explica por la vida útil de las células Treg específicas del antígeno paterno. Cuando hayan transcurrido más de 10 años desde el último parto, el número de células Treg

específicas del antígeno paterno puede disminuir, lo que resulta en un embarazo de alto riesgo complicado por preeclampsia. [17]

- **Reproduccion asistida**

Los avances en la tecnología de reproducción asistida han introducido varios desafíos que aumentan el riesgo de preeclampsia. Las mujeres mayores de 40 años, infértiles antes de su primer embarazo, obesas con síndrome de ovario poliquístico, o que quedan embarazadas con gametos donados, donación de ovocitos (OD) o incluso transferencia de embriones tienen más probabilidades de desarrollar preeclampsia. Con respecto a los embarazos con OD versus los embarazos convencionales de FIV / ICSI, el riesgo de preeclampsia OR ajustado (AOR) de 2,11 (IC del 95%, 1,42–3,15) en un embarazo único y AOR 3,31 (IC del 95%, 1,61–6,80) en un embarazo múltiple [49]. Por lo tanto, se recomienda la transferencia de un solo embrión en ciclos de OD para evitar el aumento adicional en el riesgo de la multiplicidad. En un análisis reciente, Pecks et al. reveló que la OD aumentó el riesgo de que un receptor desarrolle hipertensión inducida por el embarazo. En otro análisis reciente, Masoudian et al. mostraron que el riesgo de preeclampsia era mayor en los embarazos con OD que en otros métodos de reproducción asistida (OR, 2,54; IC 95%, 1,98-3,24; $p < 0,0001$) o concepción natural (OR: 4,34; IC 95% , 3.10–6.06; $p < 0.0001$). En los embarazos de FIV en los cuales el fluido seminal no se transfiere con el semen, el riesgo de preeclampsia puede aumentar. Además, los embarazos con OD aumentan el riesgo de preeclampsia porque los fetos son aloinjertos completos para el huésped materno; el óvulo se deriva de un tercero y el esperma se deriva del marido. Por lo tanto, se requiere una tolerancia más estricta que en el embarazo convencional durante el cual el feto es un semi-aloinjerto para el huésped materno.[18]

- **Embarazo multiple**

La preeclampsia es más común en mujeres que tienen mellizos, trillizos u otros embarazos múltiples. El embarazo multifetal se ha asociado con un mayor riesgo de preeclampsia (RR 2.10, IC 95%, 1.90–2.32). La incidencia informada de

preeclampsia oscila entre el 8 y el 20% para gemelos y entre el 12 y el 34% para los trillizos. El RR combinado no ajustado en mujeres con embarazo multifetal fue de 2,9 (IC del 95%, 2,6 a 3,1). En un estudio retrospectivo de casos y controles, Mastrobattista et al. encontraron que la tasa de preeclampsia severa era significativamente mayor en el grupo de trillizos (12 de 53 (22.6%)) que en el grupo de gemelos (3 de 53 (5.7%)) (OR, 4.9; IC del 95% , 1.2–23.5; p = 0.02), mientras que la tasa global de preeclampsia no lo fue. En los embarazos de gemelos, la corionicidad no afectó la incidencia de preeclampsia (OR, 1.19; IC del 95%, 0.61–2.3; p = 0.6). En un análisis de regresión logística realizado para controlar los factores de confusión que incluyen la edad materna, la edad gestacional al momento del parto, la reproducción asistida y el sexo masculino, el estado dizigótico se asoció con un OR de 1.4 (95% CI, 0.5–3.9) para desarrollar preeclampsia en mujeres nulíparas y 1,2 en mujeres múltiparas (IC del 95%, 0,3-5,0). Shiozaki et al. también mostró que la incidencia de preeclampsia fue la misma entre embarazos dicoriónicos y monocoriónicos en un gran estudio de cohorte. Por lo tanto, ni la corionicidad ni la cigosidad de los embarazos altera el aumento del riesgo de preeclampsia. Estos hallazgos implican que la incidencia de la preeclampsia en los embarazos de mellizos se duplica debido a los antígenos fetales dobles, no a la falta de coincidencia de HLA entre la madre y los fetos. [19]

- **Mola hidatiforme**

La mola hidatidiforme (HM) es un embarazo patológico caracterizado por un trofoblasto hiperplásico con poco o ningún desarrollo fetal. Las mujeres con HM exhiben síntomas similares a la preeclampsia. Los fetos son aloinjertos para sus madres porque las HM completas son generalmente de origen diploide y androgénico, con un cariotipo 46 XX o 46 XY. Las vesículas agrandadas en la placenta molar pueden contener altos niveles de factores anti-angiogénicos, lo que lleva a un desequilibrio angiogénico en la madre, y niveles más altos de factores anti-angiogénicos pueden jugar un papel en el desarrollo de la preeclampsia. Koga et al. encontraron que las concentraciones de formas de tirosin quinasa-like solubles en suero eran significativamente más altas en el grupo molar que en los

grupos control y preeclampsia preclínica. Los clínicos deben ser conscientes de que una mujer embarazada complicada con HM puede tener un síndrome preeclampsia-like antes de las 20 semanas de gestación.[20]

- **Genero del feto**

Después de un estudio sobre el género fetal realizado por Toivanen y Hirvonen, la evidencia creciente indica una interacción específica del sexo entre la madre, la placenta y el feto. Encontraron una proporción de 1,24: 1 en 1061 mujeres con trastornos hipertensivos en el embarazo. Shiozaki et al. mostró que el género fetal femenino era un factor de riesgo para la preeclampsia en Japón. En los embarazos únicos, las mujeres embarazadas con fetos femeninos tuvieron una incidencia significativamente mayor de preeclampsia que las mujeres con fetos masculinos. En los embarazos de gemelos DM (dicigot, monocoriales), la incidencia de preeclampsia fue significativamente mayor en las madres que tenían fetos fem-fem que en las que tenían fetos masc-masc, y se observó una marcada diferencia en los casos de primíparas. En los embarazos de mellizos DD, la incidencia de preeclampsia fue significativamente mayor en madres con fetos fem-fem que en aquellas con fetos masc-masc, mientras que aquellas con fetos hombre-mujer tuvieron valores intermedios. La incidencia de preeclampsia en los embarazos de gemelos MD fue similar a la de los embarazos de gemelos DD con fetos hombre-hombre o fetos mujer-mujer. El equipo de Global Pregnancy Collaboration también reveló que existen diferencias dismórficas sexuales en la aparición de preeclampsia, siendo la preeclampsia prematura más prevalente entre los embarazos con un feto femenino que con un feto masculino, mientras que no se observaron diferencias significativas con respecto a la preeclampsia en productos de término. Las mujeres preeclámpicas, que tienen bajo peso o peso normal y que están esperando un feto femenino, pueden dar a luz a sus bebés un poco antes debido a la preeclampsia severa de tipo de aparición temprana. Sin embargo, las razones por las que un feto

femenino es un factor de riesgo para la preeclampsia en la actualidad siguen sin estar claras. Vatten et al. encontraron que la proporción de sexos en la preeclampsia mostraba un patrón que dependía en gran medida de la duración de la gestación: las hembras eran más frecuentes en la preeclampsia con parto prematuro, mientras que la preeclampsia con parto a término estaba dominada por los hijos varones en Noruega. En los países donde la preeclampsia de inicio temprano es más frecuente en mujeres con bajo peso, como Japón, los bebés pueden convertirse en un factor de riesgo para la preeclampsia. En contraste, en los países donde la preeclampsia de inicio tardío es más común en mujeres con sobrepeso, como en los países occidentales, los bebés varones pueden ser un factor de riesgo para la preeclampsia. [21]

CONDICIONES MATERNAS PREEXISTENTES

- **Edad avanzada**

El riesgo de preeclampsia es mayor para las mujeres embarazadas de mayor edad. Funai et al. informaron que el riesgo de preeclampsia aumentó de manera lineal con la edad materna y que este patrón fue similar en nulliparas y multiparas. Los RR combinados no ajustados en mujeres con una edad materna > 35 y > 40 años fueron 1.2 (IC 95%, 1.1–1.3) y 1.5 (IC 95%, 1.2–2.0), respectivamente. En un estudio de cohorte, la edad materna avanzada se identificó como un factor de riesgo para la hipertensión gestacional y la preeclampsia. Las mujeres de edad avanzada tienen más probabilidades de desarrollar aterosclerosis, que afecta a las arterias pequeñas, como las de los riñones y el útero, lo que lleva a la hipertensión. Por lo tanto, las mujeres embarazadas mayores pueden desarrollar fácilmente preeclampsia. Estudios recientes demostraron senescencia placentaria en la placenta de los casos de preeclampsia. Por lo tanto, la edad materna puede correlacionarse con la placenta senescente.[22]

- **IMC alto u obesidad.**

La obesidad es un factor de riesgo definido para la preeclampsia. Casi todas las investigaciones observacionales demostraron una fuerte asociación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo y el riesgo de preeclampsia. El riesgo de preeclampsia aumenta notablemente desde un IMC de 15-30. Los RR combinados no ajustados en mujeres con IMC antes del embarazo > 25 e IMC > 30 fueron 2.1 (IC 95%, 2.0–2.2) y 2.8 (IC 95%, 2.6–3.1), respectivamente. Las estimaciones de RR con mujeres con un IMC antes del embarazo normal (19.8–26.0) fueron 1.57 (IC 95%, 1.49–1.64) y 2.81 (IC 95%, 2.69–2.94), respectivamente, para mujeres con sobrepeso (IMC antes del embarazo = 26.1–29.0) y mujeres obesas (IMC antes del embarazo > 29.0). En Japón, el IMC antes del embarazo fue significativamente mayor en mujeres con hipertensión gestacional (23.6) y preeclampsia (22.7) que en mujeres normotensas (21.1) ($p < 0.001$, $p < 0.001$, respectivamente). Un IMC más alto está relacionado con la tendencia genética de la hipertensión, la diabetes mellitus y la resistencia a la insulina, y también con los efectos de la obesidad en enfermedades infamatorias crónicas. La obesidad afecta de manera adversa el entorno materno al crear afecciones que aumentan el riesgo de diabetes gestacional (resistencia a la insulina), trastornos hipertensivos del embarazo, anormalidades del crecimiento fetal y anomalías congénitas. En un estudio chileno, la obesidad antes del embarazo se asoció positivamente con una mayor resistencia a la insulina (OR, 18; IC del 95%, 5.2–62.7), síndrome metabólico (OR, 3.3; IC del 95%, 1.3–8.3) e hiperglucemia (OR, 3 ; IC del 95%, 1.1–8.6) en mujeres premenopáusicas 10 años después del parto. Se ha notificado inmunidad Th1 en mujeres embarazadas obesas. Además, la administración de células Th1 a ratones preñadas indujo síntomas similares a la preeclampsia, lo que sugiere que la inmunidad de tipo Th1 induce preeclampsia. La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para la preeclampsia y puede ser modificable. Los esfuerzos de control del peso corporal antes y también durante el embarazo pueden ayudar a reducir el riesgo de preeclampsia y enfermedades crónicas maternas en el futuro.

[23]

- **Antecedentes personales de preeclampsia**

Antecedentes personales de preeclampsia en un embarazo anterior es un fuerte predictor de la preeclampsia en un embarazo posterior. Varios estudios sugirieron que el riesgo de desarrollar preeclampsia nuevamente fue aproximadamente del 20%, pero puede cambiarse entre 5% y 80% dependiendo de cuándo las mujeres tuvieron preeclampsia previamente y su gravedad. El RR no ajustado de la preeclampsia entre las mujeres con preeclampsia en un embarazo previo fue de 8,4 (IC del 95%, 7,1–9,9). Si una mujer tuvo preeclampsia en un embarazo anterior, un proveedor de atención médica debe vigilarla cuidadosamente durante el embarazo para detectar cualquier signo o síntoma. En un estudio japonés, las madres en el cuartil más bajo para la altura de menos de 155 cm tuvieron alto riesgo de preeclampsia RR (RR, 1.35; IC del 95%, 1.25–1.45.) [23]

- **Historia familiar**

Las mujeres cuyas madres, hermanas, abuelas o tías eran preeclámplicas tienen más probabilidades de desarrollar preeclampsia. Se informó previamente que el RR de preeclampsia en mujeres con antecedentes familiares de preeclampsia era de 2,90 (IC del 95%, 1,70 a 4,93). Boyd et al. encontraron que la preeclampsia de inicio temprano, intermedio o tardío aumentó el riesgo de preeclampsia recurrente con el mismo momento de inicio en 25,2 veces (IC 95%, 21,8, 29,1), 19,7 veces (IC 95%, 17,0) 22.8), y 10.3 veces (95% CI, 9.85-10.9), respectivamente, el de no tener dicha historia. También especularon que la preeclampsia de inicio temprano tiene el componente genético más grande a pesar de que los factores genéticos desempeñan un papel en la preeclampsia, independientemente del momento de su aparición. Estos hallazgos sugieren que los estudios genéticos futuros deben considerar el momento del inicio de la preeclampsia.[24]

Factor paterno (papá "peligroso")

Un estudio poblacional, Lei et al. mostró que el riesgo de desarrollar preeclampsia era de 1.8 (IC 95%, 1.2–2.6) en una mujer que quedó embarazada por un hombre que ya había sido padre de un hijo por otra mujer que desarrolló preeclampsia.

Dekker et al. proporcionó una visión general sobre cómo y en qué medida los factores paternos desempeñan un papel en la causa de la preeclampsia. Se centraron en la contribución paterna a la preeclampsia y resumieron los niveles de citoquinas seminales y sus efectos sobre las desviaciones inmunitarias maternas, las características específicas del HLA paterno y los polimorfismos específicos de un solo nucleótido paterno (SNP), particularmente aquellos en los genes expresados paternalmente que afectan la placentación, contribuyendo a la preeclampsia. [24]

- **Raza**

Se sabe que los afroamericanos tienen un mayor riesgo de preeclampsia que los caucásicos, mientras que los hispanos tienen un riesgo menor que los no hispanos. Yang et al. informaron una serie de relaciones que sugieren que los factores angiogénicos y antiangiogénicos del segundo trimestre se asocian con la preeclampsia de inicio temprano, y también mientras que los niveles bajos de factor de crecimiento placentario y los niveles altos de endoglina soluble se asociaron fuertemente con la preeclampsia de inicio temprano a través de la raza. En grupos étnicos, estas asociaciones eran más fuertes en los caucásicos y en los hispanos que en los afroamericanos (el AOR en los caucásicos y los hispanos era > 4.4 veces más que el AOR en los afroamericanos). Llegaron a la conclusión de que pueden existir diferencias raciales y étnicas. [25]

- **Hipertension preexistente**

Aproximadamente el 2-3% de las mujeres embarazadas ya tienen presión arterial alta cuando quedan embarazadas. Aproximadamente el 25% de las mujeres embarazadas con hipertensión preexistente desarrollan preeclampsia superpuesta. Sin embargo, esta tasa es solo del 15% en aquellos que tienen hipertensión leve antes de la concepción o al comienzo del embarazo, mientras que se aproxima al 50% en aquellos con hipertensión grave antes del embarazo. Una revisión sistemática y un metanálisis de grandes estudios de cohortes mostraron que, en mujeres con hipertensión crónica, el RR combinado de preeclampsia fue de 5.1 (IC

del 95%, 4.0–6.5) [34]. Las mujeres con hipertensión crónica con preeclampsia superpuesta tienen un mayor riesgo de dar a luz a un bebé pequeño para la edad gestacional y desprendimiento de la placenta que aquellos con hipertensión crónica sin preeclampsia superpuesta. [26]

- **DM preexistente (insulinodependiente o pregestacional)**

La prevalencia de preeclampsia en mujeres con diabetes tipo 1 es del 17%. Los predictores clínicos asociados con un aumento de la prevalencia de la preeclampsia son nefropatía diabética (OR, 3.7-23.5), microalbuminuria (OR, 3.8-11.7), retinopatía diabética (OR, 1.9-2.9) e hipertensión preexistente (OR: 3.8-17.1).), así como la presión arterial alta dentro del rango normotenso. El riesgo de preeclampsia entre las mujeres con diabetes mellitus preexistente depende de la duración de la diabetes mellitus, así como de la presencia de complicaciones vasculares y del control de la glucosa materna durante el embarazo. La incidencia de la preeclampsia aumenta de manera paralela a la gravedad de la diabetes mellitus por la clasificación de P. White. La diabetes mellitus se asocia con un aumento del estrés oxidativo causado por la hiperglucemia, la producción de especies reactivas de oxígeno y las señales de inflamación. Los niveles de proteínas inducidas por el estrés (proteína de choque térmico 70 y hemo oxigenasa-1) en la placenta del primer trimestre demostraron ser más altos en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 que en mujeres normales. Un estudio previo informó una relación entre un mayor riesgo de preeclampsia y el control de la glucosa (glucemia en ayunas por encima de 7 mmol / L). [27]

- **Enfermedad renal preexistente**

Un estudio observacional retrospectivo (N = 80) reveló que las incidencias de preeclampsia ($p = 0,001$) y anemia moderada a grave ($p = 0,001$) fueron significativamente más altas en la etapa tardía que en la enfermedad en etapa temprana. Una revisión sistemática y un metanálisis de estudios de cohortes mostraron que el RR agrupado de preeclampsia fue de 1.8 en mujeres con

enfermedad renal crónica (IC 95%, 1.5–2.1). Una revisión sistemática y un metanálisis de estudios de cohortes publicados y estudios de casos y controles (N = 506,340) encontraron que las mujeres con enfermedad renal crónica tenían mayores probabilidades de preeclampsia (10.36; IC del 95%, 6.28–17.09) . En un estudio de cohorte retrospectivo basado en la población (N = mujeres preeclámpicas de 1954), McDonald et al. demostraron que el riesgo de preeclampsia de novo severa recurrente aumentó en mujeres con enfermedad renal preexistente (OR ajustada, 17,98; IC del 95%, 3,50–92,52). En un experimento con primates no humanos, la isquemia uteroplacentaria causada por la ligadura de la arteria uterina produjo preeclampsia (aumento de la presión arterial, proteinuria, endoteliosis en la biopsia renal y aumento de la tirosina quinasa-like soluble). El PIGF se redujo significativamente después de la isquemia, y el tratamiento con PIGF humano recombinante redujo la presión sistólica y la proteinuria. La función renal agravada en mujeres con enfermedad renal preexistente durante el embarazo puede causar isquemia uteroplacentar, lo que lleva a un nivel reducido de PIGF y, en última instancia, preeclampsia. [28]

- **SX Anticuerpos antifosfolípidos**

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS) se asocia con eventos tromboticos y morbilidades obstétricas en pacientes que son persistentemente positivos para los anticuerpos antifosfolípidos (aPL). El APS también es el factor de riesgo más frecuentemente adquirido para una causa tratable de pérdida recurrente de embarazo. Las mujeres con aPL tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades asociadas con disfunción placentaria isquémica, como aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina, preeclampsia, parto prematuro y restricción del crecimiento fetal. En un modelo murino experimental de APS inducido por la transferencia pasiva de anticuerpos humanos aPL, Salmon y Girardi demostraron que la activación del complemento desempeñaba un papel esencial y causante en el APS obstétrico y que el bloqueo de la activación de la cascada del complemento rescató embarazos. El uso de aspirina en dosis bajas y heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, así como la inmunoglobulina intravenosa, ahora ha

mejorado notablemente los resultados del embarazo en el APS obstétrico. Las estatinas se han relacionado recientemente con la mejora de los resultados del embarazo en modelos de ratón con APS y preeclampsia, posiblemente debido a sus efectos protectores sobre el endotelio. Lefkou et al. indicó que la pravastatina mejora los resultados del embarazo en mujeres con APS obstétrico refractario cuando se administra al inicio de la preeclampsia y / o las restricciones de crecimiento fetal hasta el final del embarazo. Una revisión sistemática y un metanálisis de grandes estudios de cohortes mostraron que el RR agrupado de preeclampsia fue de 2.8 en mujeres con APS (IC 95%, 1.8–4.3). Las mujeres con anticuerpos múltiples (anticuerpos anticardiolipina, anti- β 2 glucoproteína-I y / o anticoagulante lupus) -los resultados de las pruebas positivas tuvieron un mayor riesgo de preeclampsia sin (54.5% vs. 34.8%; AOR, 1.56; 95% CI, 1.22 –1.95) y con características graves (22.7% vs. 13.8%; AOR, 1.66; IC 95%, 1.19– 2.49) que aquellos con un solo resultado positivo en la prueba de anticuerpos antifosfolípidos. El OR combinado para la asociación de anticuerpos anticardiolipina con preeclampsia fue de 2.86 (IC del 95%, 1.37 a 5.98). El OR combinado para los anticuerpos anticardiolipina y la preeclampsia severa fue de 11.15 (IC del 95%, 2.66 a 46.75). [29]

- **LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica asociada con la preeclampsia. Dado que el LES es principalmente una enfermedad mediada por células T helper tipo 2 (T2), se puede esperar un predominio de la respuesta de T2 durante el embarazo, lo que hace que el LES se exacerbe. Sin embargo, se encontraron niveles más bajos de estrógenos, progesterona y citoquinas Th2 en el tercer trimestre del embarazo en pacientes con LES que en mujeres embarazadas sanas. Se ha informado una correlación entre la nefritis por lupus activa y el inicio de la hipertensión materna durante el embarazo con A. Shiozaki y S. Saito 17 y la tasa de parto prematuro. La historia de nefritis por lupus también se ha asociado con preeclampsia. Entre 742 nacimientos de mujeres con LES y 10,484 nacimientos de mujeres sin LES, el LES se asoció con un mayor riesgo de preeclampsia de inicio temprano (RR, 7,8; IC del 95%, 4,8–12,9). [30]

- **Infecciones**

Ponzetto et al. mostraron una mayor seropositividad para la infección por *Helicobacter pylori* en 47 madres con preeclampsia (51,1%) que en 47 mujeres con un embarazo sin complicaciones (31,9%). Esta diferencia fue mayor al considerar la positividad para las cepas de HP positivas para antígeno A asociadas a citotoxinasas (80.9 y 14.9%, respectivamente). Dos años después, Conde-Agudelo et al. encontraron que las mujeres con infección del tracto urinario durante el embarazo eran 57% (IC 95%, 45-70) más propensas a desarrollar preeclampsia que aquellas sin infección del tracto urinario. En mujeres con infección del tracto urinario, el OR para la preeclampsia fue de 1.57 (IC del 95%, 1.45–1.70). También informaron que las mujeres con evidencia de enfermedad periodontal durante el embarazo tenían un riesgo 76% (IC 95%, 43-118) más alto de preeclampsia que las mujeres sin enfermedad periodontal. En mujeres con infección periodontal, el OR para la preeclampsia fue de 1.76 (IC del 95%, 1.43–2.18). Sin embargo, no hubo relaciones entre la preeclampsia y la presencia de anticuerpos contra *Chlamydia pneumoniae*, *H. pylori*, citomegalovirus, infección por VIH tratada y no tratada, y malaria. Los estudios individuales tampoco encontraron una relación entre la preeclampsia y el virus herpes simple tipo 2, la vaginosis bacteriana y *Mycoplasma hominis*. En un reciente estudio de casos y controles, después de ajustar por edad materna, hipertensión preexistente, diabetes, enfermedad renal y embarazos múltiples, las probabilidades de preeclampsia aumentaron en las mujeres que recibieron antibióticos (AOR, 1.28; IC 95%, 1.14–1.44) y en aquellos con infección del tracto urinario (AOR, 1.22; IC del 95%, 1.03–1.45). Posteriormente, en un metanálisis con 3 estudios de cohorte observacional y 8 estudios de casos y controles, incluidos 11,566 pacientes con preeclampsia en población asiática, se observó una correlación negativa entre la infección crónica por hepatitis B y la preeclampsia (OR, 0,77; IC 95%, 0,65). –0,90; p = 0,002) [94]. Flanagan et al. demostraron que la exposición a antígenos de la malaria en el útero causó la expansión de células T reguladoras FOXP3 (+) específicas de la malaria y células T reguladoras Foxp3 (+) CD4 (+) más generalizadas en la malaria placentaria

crónica y resuelta, junto con un aumento de la inflamación Th1 respuestas (IFN-gamma, TNFalpha, e IFN-gamma / IL-10) solo en la infección placentaria de malaria resuelta. Las infecciones persistentes sin inflamación pueden inducir la activación de células T reguladoras, lo que impide el desarrollo de preeclampsia. [31]

FACTORES AMBIENTALES

- **ALTITUD**

Residir a una gran altura (más de 2700 m sobre el nivel del mar) es el único factor ambiental que se ha relacionado con un aumento en la prevalencia de preeclampsia. Moore et al. informaron que la hipertensión inducida por el embarazo se produjo en 12%, 4% y 3% de los embarazos a 3100 m, 2410 m, y 1600 m, respectivamente. Según su estudio, la presión arterial era generalmente más alta en todas las mujeres embarazadas a gran altura. Además, en un pequeño grupo de mujeres con hipertensión inducida por el embarazo, la saturación de oxígeno arterial se correlaciona inversamente con la presión arterial. Moore et al compararon posteriormente las citoquinas pro y anti-inflamatorias entre mujeres con preeclampsia de inicio temprano y tardío a grandes alturas. Llegaron a la conclusión de que las citoquinas pro-inflamatorias (IL-6 e IL-8) influyeron negativamente en la gravedad de la enfermedad y contribuyeron a la gran carga ejercida por la preeclampsia en las regiones de alta altitud

- **Ingreso**

Los obstetras han creído durante muchos años que el ingreso familiar de las mujeres preeclámpicas era bajo porque la tasa de mortalidad por eclampsia se correlacionaba inversamente con el ingreso familiar promedio y las muertes maternas por eclampsia aumentaron en áreas de pobreza. Este hallazgo fue contrario a lo esperado. La incidencia de preeclampsia varió según el ingreso familiar. Cuando se agruparon por ingresos, las incidencias más altas de

preeclampsia se encontraron en los países de ingresos medios altos, mientras que la eclampsia pareció ser más frecuente en los países de ingresos medios bajos. [32]

FACTORES PROTECTORES

- **FUMAR**

Varios estudios demostraron que la incidencia de preeclampsia fue menor en los fumadores de cigarrillos que en los no fumadores. Una revisión sistemática de 28 estudios de cohortes informó una asociación inversa entre fumar cigarrillos durante el embarazo y la incidencia de preeclampsia (RR típico, 0,68; IC 95%, 0,67-0,69), y los hallazgos obtenidos en los estudios de casos y controles fueron similares (OR típico, 0,68; IC del 95%, 0,57–0,81). En otra revisión sistemática y metaanálisis de estudios prospectivos, Wei et al. mostró una correlación inversa entre el hábito de fumar durante el embarazo y la incidencia de preeclampsia (RR, 0,67; IC del 95%, 0,60 a 0,75), con una fuerte heterogeneidad ($I^2 = 91,7\%$, $p < 0,001$). Aunque los mecanismos precisos responsables de la relación entre el hábito de fumar durante el embarazo y la incidencia de preeclampsia aún no se han aclarado por completo, un estudio experimental reveló que el monóxido de carbono, uno de los principales productos químicos tóxicos, reduce la tirosina quinasa-like soluble (sFlt1) y la producción de endoglina soluble (sEng) en células endoteliales y cultivos placentarios a través de la vía de la monooxigenasa-1 / monóxido de carbono. En estudios en humanos, Levine et al. encontraron que los factores antiangiogénicos como sFlt1 y sEng pueden jugar un papel importante en la patogénesis de la preeclampsia. Jeyabalan et al. también sugirió que los no fumadores tienen un mayor nivel de circulación de sFlt1 durante el embarazo, mientras que los fumadores tienen menores concentraciones maternas de sFlt1 durante el embarazo. Estos niveles reducidos de sFlt1 en los fumadores pueden resultar en una disminución en la incidencia de preeclampsia. La nicotina tiene potencial terapéutico para la preeclampsia. Mimura et al. encontraron que la nicotina facilitó de manera significativa la migración endotelial y la formación de tubos, restauró las funciones de la tirosina quinasa 1 like y redujo las funciones endoteliales y estimuló la producción de factor de crecimiento placentario. Yamada-Nomoto et al. reveló que,

en un modelo de endometriosis murina, un alfa-7 receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) agonista suprimió significativamente la expresión de interleucina1beta inducida por lipopolisacáridos. Sobre la base de estos hallazgos, la nicotina puede activar funciones antiinflamatorias. [33]

- **Nacimientos en verano**

Algert et al. informaron que las tasas de hipertensión durante el embarazo, por mes de concepción, fueron más bajas en otoño (7,3%) y más altas en primavera (8,9%). También revelaron que una mayor intensidad de la luz solar antes del parto, pero no alrededor de la concepción, se asoció con una disminución de la hipertensión durante el embarazo y se sospechó que el aumento de la luz solar alrededor de la concepción puede disminuir la tasa de preeclampsia de inicio temprano ($p = 0.09$). De-Regil et al. encontraron que las mujeres que recibieron vitamina D con calcio tenían un riesgo menor de preeclampsia que las que no recibieron ninguna intervención (RR 0,51; IC del 95%, 0,32 a 0,80). En verano, el aumento de los niveles de luz solar puede dar lugar a la síntesis de altos niveles de vitamina D y también puede aumentar la temperatura ambiente, lo que lleva a la vasodilatación. [33]

- **Actividad física materna**

Aune et al. mostró que el riesgo de preeclampsia se redujo con los aumentos en los niveles de actividad física antes del embarazo y durante el embarazo temprano. Sin embargo, los hallazgos de un metanálisis mostraron que, en 17 ensayos, incluidas 5075 mujeres embarazadas, la incidencia de preeclampsia fue similar en ambos grupos (2,3% vs. 2,8%; RR 0,79; IC del 95%, 0,45–1,38; 6 estudios, 2230 participantes). [34]

PANORAMA GENERAL DE FACTORES GENETIVOS EN PATOGÉNESIS DE PREECLAMPSIA

Hasta la fecha, la importancia de los factores genéticos en la preeclampsia ha sido ampliamente aceptada como resultado de varios estudios epidemiológicos. Los efectos genéticos maternos, paternos, fetales y de pareja en combinación con una variedad de factores ambientales están fuertemente relacionados con el inicio de esta enfermedad compleja. La agregación familiar es una característica importante de las enfermedades multifactoriales. Se examinó la asociación de antecedentes familiares de preeclampsia y tasa de incidencia. Específicamente, la incidencia en mujeres embarazadas con madres afectadas es de aproximadamente 20 a 40% y 37% con hermanas afectadas. Además, se informó que el riesgo relativo en mujeres embarazadas con antecedentes familiares de preeclampsia es de 2,9 (95%, IC, 1,7 a 4,9) En conjunto, en estudios de gemelos, la tasa de incidencia de la preeclampsia podría ser diferente, y los efectos patógenos de otros factores además de las predisposiciones genéticas juegan un papel importante en el inicio de esta compleja enfermedad. Informes recientes sugieren que la etiología de la preeclampsia y la hipertensión tienen antecedentes genéticos comunes. Las mujeres embarazadas que tienen madres afectadas con hipertensión crónica mostraron una proporción de probabilidades más alta, es decir, 1.9 (95%, IC 1.1–3.2), y las mujeres con padres afectados mostraron probabilidades aún mayores, es decir, 2.6 (95%, IC 1.2–5.5). Además, los que tenían una madre y una hermana afectadas tenían una razón de probabilidades de 4.7 (95%, IC 1.9–11.6).

Las interacciones genéticas entre la madre, el padre y el feto se han reportado en muchos estudios. Los padres que tienen parejas con antecedentes de preeclampsia mostraron un OR de 1,8 (95%, IC 1,2-2,6) en el embarazo con la otra pareja. En otro estudio, los hombres y las mujeres que tienen madres con preeclampsia mostraron probabilidades estadísticamente mayores en embarazos posteriores, como sigue: hombres 2.1 (95%, IC 1.0-4.3) y mujeres 3.3 (95%, IC 1.5-7.5) [20]. Con respecto a la tasa de concordancia de preeclampsia en pares, un estudio de cohorte que investigó las tasas de contribución de diversos factores sugirió que la

varianza de la susceptibilidad a la preeclampsia fue la siguiente: el 35% fue atribuible a los efectos genéticos maternos, el 20% a los efectos genéticos fetales, 13 % a efectos de pareja paterna. Los componentes genéticos maternos, paternos, fetales y de pareja desempeñan un papel importante en la patogénesis de la preeclampsia. Estos análisis sugieren que las predisposiciones genéticas maternas y los factores genéticos fetales hereditarios paternos podrían estar asociados con la patogénesis de la preeclampsia. [35] 15

- **Factores genéticos maternos**

La evidencia acumulada sugiere que las mujeres que tuvieron embarazos con preeclampsia tienen un mayor riesgo de hipertensión tardía y morbilidad y mortalidad cardiovascular. En este aspecto, es necesario buscar factores contribuyentes definidos, incluidos los componentes genéticos maternos en la preeclampsia.

- **Polimorfismo genético vasoactivo**

Recientemente, se han descrito polimorfismos genéticos maternos relacionados con la preeclampsia, con un enfoque en el sistema renina-angiotensina. Se ha sugerido que las variantes de M235T (T704C, rs699) en el exón 2 del gen del angiotensinógeno se correlacionan con los niveles elevados de angiotensinógeno circulante. El metanálisis de pacientes con preeclampsia, incluidos 31 estudios con 2555 pacientes y 6114 controles, sugirió que las variantes de M235T exhibieron una asociación significativa con la incidencia de preeclampsia, especialmente en etnias caucásicas y asiáticas. Por otro lado, T174M no mostró correlaciones. Con respecto a la mutación de inserción / deleción (rs1799752) en el intrón 16 del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), se ha informado que las mutaciones de tipo D están asociadas con aterosclerosis, cardiopatías isquémicas y niveles elevados de ECA en circulación. En un metanálisis que incluyó 30 estudios con 3523 casos de preeclampsia y 4817 controles, aquellos con mutaciones de inserción / eliminación mostraron una diferencia estadísticamente significativa en el inicio de la

enfermedad . La mutación A1166C (rs5186) en el gen del receptor AT1 no mostró asociación con la incidencia de preeclampsia. La sintetasa de óxido nítrico endotelial (enos) desempeña un papel importante en la síntesis de NO derivada del endotelio, la vasodilatación y la inhibición de la agregación plaquetaria. En un modelo animal de preeclampsia, los enos produjeron una disminución de la perfusión placentaria e hipoxia. Mutaciones representativas en el gen enos (NOS3) como G894T (rs1799983), T-796C (rs2070744) y VNTR 4b / a se asocian con hipertensión esencial y enfermedades cardiovasculares isquémicas. En un metanálisis, G894T (30 estudios con 3503 casos y 6843 controles) y T-796C (15 estudios con 2232 casos y 3068 controles) mostraron correlaciones significativas con el riesgo de aparición de preeclampsia. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un factor esencial para la angiogénesis y la vasculogénesis, juega un papel importante en el desarrollo placentario. Mutaciones genéticas representativas de VEGF como C936T (rs3025039), G-634C (rs2010963), C-2578A (rs1570360), G-1154A (rs699947) y C936T se asociaron con niveles reducidos de VEGF en circulación en controles sanos. En los metanálisis, se sugirió que C936T (805 casos de preeclampsia y 1033 controles) y G-634T (441 casos y 485 controles) estaban asociados con el inicio de la preeclampsia. [36]

- **Genes relacionados con la coagulación**

El inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI1) suprime la activación del plasminógeno a la plasmina, y es bien sabido que el PAI1 regula negativamente el sistema fibrinolítico y, posteriormente, aumenta la vía de coagulación y las reacciones inflamatorias. En la región de activación de la transcripción del gen PAI1, se informaron aproximadamente 675 variantes 4G / 5G (rs1799889), y se sabe que la variante 4G estimula la activación transcripcional del gen PAI1. En un metanálisis de pacientes con preeclampsia, que investigó 11 estudios con 1297 casos de EP y 1791 controles, el alelo 4G contribuye a un mayor riesgo de preeclampsia. Se ha sugerido que las mutaciones genéticas relacionadas con la vía de coagulación se asocian con la aparición de la enfermedad. La mutación de Leiden del factor V (G1691A, rs6025), que se observa en los caucásicos, dio lugar a un mayor riesgo

de tromboembolismo a través de la inactivación del factor V y los sistemas fibrinolíticos. En un metanálisis de 23 estudios con 3131 casos y 4036 controles, el factor V Leiden aumentó el riesgo de preeclampsia en 1,6 veces y 2,45 veces en los casos graves. La mutación genética G20210A en la protrombina eleva el riesgo de tromboembolismo. Un metanálisis que incluyó 12 estudios con un total de 1063 casos y 1946 controles mostró que el alelo A se asoció con preeclampsia 1,8 veces más frecuente y tres veces más frecuente en casos graves. En la revisión huge, se sugirió que las mutaciones genéticas relacionadas con las vías de coagulación contribuyen a la patogénesis de la preeclampsia grave. Tomados juntos, se sugiere que las vías de coagulación desempeñan un papel importante en la progresión de la preeclampsia. La variante C677T (rs1801133) en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) se asoció con la hiperhomocisteinemia causada por la inactivación. 2 Antecedentes genéticos de la preeclampsia 34 de la MTHFR. Se sugirió que esto elevaba el riesgo de tromboembolismo, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. En un metanálisis de variantes de MTHFR que incluyeron 7398 casos de preeclampsia y 11,230 controles, las variantes de TT mostraron una razón de probabilidad de 1,37 en comparación con las variantes de CC o CT. Es importante destacar que este estudio demostró claramente que se observó un mayor riesgo, especialmente en asiáticos y caucásicos. [37]

- **Genes relacionados con las citoquinas**

En los pacientes preeclámpicos, se observaron niveles elevados de citoquinas inflamatorias circulantes, y se sugirió que las vías inflamatorias eran una clave para aclarar la patogenia de la enfermedad. Sin embargo, un estudio reciente no demostró asociaciones entre las variantes de TNF- α (G308A, rs1800629), IL-6 (G174C, rs76144090), e IL-10 (A-1082G, rs1800896) y el riesgo de preeclampsia. Un metanálisis que incluyó 11 estudios de polimorfismos del gen de IL-10 (C819T, C592A) mostró una asociación con el riesgo de preeclampsia, aunque el número total de estudios fue relativamente pequeño

- **Factores genéticos fetales**

Los componentes genéticos fetales han recibido una atención creciente en la patogénesis de la preeclampsia. Las mujeres embarazadas que portaban fetos con el síndrome de Beckwith-Wiedemann (incluidos los fetos con mutaciones de CDKN1C) mostraron un mayor riesgo J. Sugawara et al. De preeclampsia e hipertensión gestacional, y hubo un riesgo menor en madres con fetos con trisomía 21 [54]. La catecol-O-metiltransferasa (COMT) es una enzima clave en el metabolismo de los estrógenos . Dos informes sugirieron que una deficiencia de COMT se asoció con preeclampsia. En el embarazo normal, el 2-metoxiestradiol circulante (2-ME), generado por la COMT a partir del 17β -estradiol, aumentó más de 1000 veces en comparación con las mujeres no embarazadas. En la preeclampsia, se observaron niveles más bajos de 2-ME que en el embarazo normal, y los niveles plasmáticos de 2-ME se asociaron significativamente con la gravedad de la enfermedad. COMT Val108 / 158Met SNP redujo la termoestabilidad y la actividad de la enzima. Recientemente, Pertegal M et al. Investigaron 53 preeclampsia y 72 familias de control y genotiparon los polimorfismos maternos y fetales de la COMT y encontraron que el cociente de probabilidades del riesgo de preeclampsia para la COMT eran altos. [38]

- **Polimorfismos de HLA**

Se han estudiado las respuestas adaptativas inmunológicas maternas para el feto en la preeclampsia, y se postuló que el primer embarazo era un factor de riesgo para la preeclampsia. La primipaternidad o la especificidad de la pareja es un factor de riesgo importante para las mujer, ya que un cambio de pareja podría aumentar los riesgos de la preeclampsia. Se postuló que las frecuencias alélicas específicas del antígeno leucocitario humano (HLA) clase I y clase II, la homocigosidad materna, el intercambio de parejas y el intercambio materno-fetal podrían afectar el riesgo de preeclampsia. Hasta ahora, ningún resultado universalmente aceptado ha demostrado una asociación debido a la heterogeneidad en los diseños de los estudios. Las interacciones gen-gen materno-fetales deben investigarse en estudios adecuadamente planificados. Los trofoblastos extravillosos alogénicos (EVT) expresan una combinación específica de tres moléculas HLA de clase I: HLA-C,

HLA-E y HLA-G. EVT HLA-C es polimórfica y juega un papel importante en el reconocimiento de células inmunes maternas. Las células asesinas naturales uterinas (NK) reconocen los antígenos alogénicos a través de varios receptores, incluidas las familias de receptores de inmunoglobulina asesinas (KIR) .

Curiosamente, Hiby SE et al. Demostraron claramente que la combinación del genotipo KIR AA materno, que carece de la mayoría o todos los receptores de activación, con un HLA-C2 fetal se asocia con un mayor riesgo de preeclampsia. En la población japonesa, la frecuencia del genotipo KIR AA es alta en alrededor del 60%, mientras que el genotipo HLA-C2 es bajo en el 9%. Por otro lado, los caucásicos tienen el genotipo HLA-C2 en un 30–35%. A partir de estas observaciones, Saito S et al. Investigaron la frecuencia de preeclampsia en parejas de mujeres japonesas y hombres caucásicos; sin embargo, no se observó un aumento significativo en la frecuencia de preeclampsia entre las parejas de mujeres japonesas y hombres caucásicos y el grupo de control. Aunque esta evidencia no se ha determinado universalmente, se postula que la activación de las células NK uterinas causa una mala invasión del trofoblasto debido a la insuficiencia de la remodelación de la arteria uterina.

2 Antecedentes genéticos de la preeclampsia

36 HLA-G es una molécula no clásica de clase I de HLA. Se expresa solo en las EVT en la interfaz materno-fetal, y el HLA-G no es polimórfico en comparación con otros antígenos clásicos. Exhibe poca diferencia entre la madre y el feto. Se supone que HLA-G actúa como un factor defensivo contra los linfocitos maternos y desempeña un papel importante para la inmunotolerancia. En la preeclampsia, la expresión de la proteína HLA-G disminuyó en las EVT en comparación con el embarazo normal, y los niveles plasmáticos de la molécula HLA-G1 / G5 soluble disminuyeron significativamente en el segundo trimestre en mujeres embarazadas que posteriormente desarrollaron preeclampsia. En conjunto, se sugiere que la expresión aberrante de HLA-G puede ser un factor causante clave para el inicio y la progresión de la preeclampsia. El polimorfismo de delección / inserción de 14 pb en la región 3'-no traducida (3'-UTR) del gen HLA-G (rs66554220) se investigó intensamente para aclarar la expresión aberrante de HLA-G [80-82].

Alternativamente, las isoformas de arnm de HLA-G empalmadas, que incluyen un polimorfismo de 14 pb en el extremo 3'-UTR, se expresan a un nivel significativamente más bajo que las correspondientes isoformas de arnm de HLA-G con la delección de 14 pb [80]. Varios estudios investigaron frecuencias alotípicas y genotípicas de polimorfismo de inserción / eliminación de 14 pb en la 3'-UTR de HLA-G en tríadas familiares de madre, padre y descendientes. [39- 42]

- **Estudios de asociacion genomina**

El análisis del enlace genómico de los pedigrees de preeclampsia reveló varios loci de susceptibilidad materna, incluido el del cromosoma 2. Recientemente, un enfoque de varianza basado en componentes determinó un locus de rasgos cuantitativos de susceptibilidad para la preeclampsia en el cromosoma 2q22, y una estrategia de priorización objetiva asignó la mayor prioridad al gen del receptor de activina tipo 2 (ACVR2A). En una gran cohorte de casos y controles con 1139 pacientes con preeclampsia y 2269 controles, se investigaron las asociaciones entre los genes candidatos en el locus de susceptibilidad 2q22, incluido ACVR2A, y el riesgo de preeclampsia. Como resultado, se demostró que cuatro snps del gen ACVR2A (rs1424941, rs1014064, rs2161983 y rs3768687) exhiben asociaciones significativas. ACVR2A codifica el receptor de activina A tipo 2, y los ligandos potenciales para este receptor incluyen activina A, activina B e inhibina A, pero no TGF- β . La expresión alterada de ACVR2A puede afectar la acción de la activina A con la invasión resultante del trofoblasto y la disfunción placentaria, aunque los mecanismos biológicos precisos aún no están claros. Se realizó un estudio de asociación de genoma completo en 538 casos de preeclampsia y 540 controles de caucásicos en Australia. El análisis incluyó genotipos correspondientes a aproximadamente 650,000 snps . Hubo una fuerte asociación para un lugar de riesgo en el cromosoma 2q14.2 definido por una asociación genética significativa de la inhibina, el gen beta B (INHBB) (rs7579169, rs12711941 y rs7576192). Sin embargo, se sugirió que esos SNP podrían no ser funcionalmente importantes por

el enfoque bioinformático y no hubo asociaciones significativas replicadas en las cohortes de casos y controles de Noruega o Finlandia . Se realizó otro GWAS para identificar posibles SNP relacionados con la preeclampsia y variaciones en el número de copias (CNV) en 177 casos y 116 controles. Curiosamente, hubo deleciones raras enriquecidas en los casos de preeclampsia, incluida una deleción de 15 kb en 19q13.31 que abarca el gen PSG11, aunque no se asociaron SNP estadísticamente significativos con los casos. Las glicoproteínas específicas para el embarazo (PSG) se secretan principalmente por sincitiotrofoblastos placentarios y pertenecen a la superfamilia de inmunoglobulinas. [43]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

JUSTIFICACIÓN:

La diabetes gestacional afecta, aproximadamente al 14% de todos los embarazos. Su prevalencia varía según los criterios diagnósticos utilizados en cada institución. La cifra de diabetes mellitus aumenta considerablemente y se sabe que alrededor de 60% de las mujeres con diabetes gestacional en 2 en 5 a 10 años después del parto tendrán diabetes tipo 2 en el Hospital Regional General Ignacio Zaragiza. Es por eso que en este trabajo de siguió hasta la vía de resolución y en el puerperio paciente que presentaron diabetes gestacional y pregestacional que llevaron control prenatal en la consulta externa del servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza para ver cuales desarrollaron alguna enfermedad hipertensiva ya que la fisiopatología se ven involucrado factores como el aumento de las hormonas antagonistas de insulina, obesidad y aumento de adiponectinas que ocasionan daño endotelial. De acuerdo a la literatura los trastornos hipertensivos aumentan de dos a tres veces en los embarazo complicados con diabetes.

OBJETIVOS

General.

Conocer que la diabetes y embarazo tienen mayor riesgo de presentar enfermedades hipertensivas

Específicos.

- -Conocer el porcentaje de pacientes con diabetes gestacional que desarrollaron alguna enfermedad hipertensiva.
- -Conocer el porcentaje de pacientes con diabetes gestacional que desarrollaron alguna enfermedad hipertensiva.
- -conocer cual es la enfermedad hipertensiva que más común en las pacientes con diabetes y embarazo.
- -analizar los factores de riesgo que presentaron en común las pacientes que desarrollaron preeclampsia con criterios de severidad y o sx de hellp.
- -conocer el porcentaje de paciente con diabetes y embarazo que desarrollaron preeclampsia con criterios de severidad, eclampsia y o sx de hellp
- -conocer el control metabólico que de las pacientes que desarrollaron una enfermedad hipertensiva.
- -Relacionar el IMC de pacientes que desarrollaron preeclampsia o sx de hellp.
- -conocer la vía de resolución más común en paciente con diabetes y embarazo.

HIPÓTESIS

Las pacientes que presentan diabetes durante o previo al embarazo tienen mayor riesgo de desarrollar alguna enfermedad hipertensiva en el mismo.

MATERIAL Y METODOS

Lugar: Hospital Regional General Ignacio Zaragoza

Población: Derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de Trabajadores del Estado Diagnosticados con diabetes gestacional o pregestacional entre el 2017 y 2018 del servicio de medicina materno fetal.
Numero de pacientes : 100.

Criterios de inclusión.

- Expedientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de Trabajadores del Estado Diagnosticados con diabetes gestacional o pregestacional entre el 2017 y 2018 del servicio de medicina materno fetal.
- De 25 a 44 años de edad.
- Control prenatal en servicio de Medicina Materno Fetal

Criterios de exclusión.

- Pacientes con diagnóstico hipertensión crónica
- Paciente con diagnóstico de enfermedades con daño endotelial como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, lupus.

Criterios de eliminacion.

- Pacientes en la que el embarazo se interrumpió antes las 20 semanas de gestación.

DISEÑO

Observacional, retrospectivo.

VARIABLES OPERACIONALES

VARIABLES DEPENDIENTES

NOMBRE DE LA VARIBALE	DEFINICION OPERACIONAL	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION
PREECLAMPSIA	Elevacion de presion arterial(sistolica mayor o igual a 140mmHg y/o diatolica mayor o igual 90 mmHg) mas proteinuria (urolabstisx con proteinuria 1 + y /o mas de 300 mg en orina de 24 hrs, despues de la semana 20m de gestacion.	CUALITATIVA	SI/ NO
PREECLAMPSIA CON CRITERIOS DE SEVERIDAD	<p>Síntomas maternos: cefalea persistente o de novo; alteraciones visuales ó cerebrales; epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho; dolor torácico o disnea, signos de disfunción orgánica, y en caso de hipertensión severa (sistólica ≥ 160 y/ó diastólica ≥ 110 mm Hg); edema agudo pulmonar o sospecha de desprendimiento placentario.</p> <p>[1]</p> <p>Alteraciones de laboratorio: Elevación de creatinina sérica (> 1.1 mg/dL), incremento de AST o ALT (> 70 IU/L) o deshidrogenasa láctica;</p>	CUALTATIVA	SI / NO

	disminución de plaquetas < 100,000/ mm ³ . [1]		
SX DE HELLP	Denominación en inglés (Hemólisis, Enzimas hepáticas elevadas y Plaquetas bajas) es una presentación particular de la preeclampsia severa. [1]	CUALITATIVA	SI / NO
HIPERTENSION GESTACIONAL	hipertensión que se presenta por primera vez posterior a las 20 semanas de gestación con ausencia proteinuria demostrada por recolección de orina de 24 horas o por cociente proteínas/creatinina urinaria en una muestra al azar. [1]	CUALITATIVA	SI / NO
IMC	Relacion del peso expresado en kilogramos sobre el cuadrado de la talla expresado en metros.	CUANTITATIVA CONTINUA	SOBREPESO, OBESIDAD GRADO I , II Y III
CESAREA	Nacimiento del recién nacido a través de una operación quirurgica abdominal.	CUALITATIVA	SI / NO

PARTO	Nacimiento del recién nacido a través del canal vaginal.	CUALITATIVA	SI/ NO
-------	--	-------------	--------

VARIABLES INDEPENDIENTES

DIABETES GESTACIONAL	Es un padecimiento caracterizado por la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por primera vez durante el embarazo y que puede o no resolverse después de éste.	CUALITATIVA	SI/ NO
DIABETES PREGESTACIONAL	Se refiere a aquellas pacientes con diagnóstico previo de la patología que se embarazan o se diagnostican durante el primer trimestre.	CUALITATIVA	SI/NO

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Método

Se seleccionara del archivo del area de Medicina Materno Fetal perteneciente al servicio de Ginecologia y Obstetricia del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza. Se tomaran expedientes de pacientes que llevan control prenatal en la clinica de “ diabetes y embarazo “ entre el año 2017 -2018. Se realizara una base de datos en exel con las variables antes mencionadas.

ANALISIS ESTADISTICO

Obtener de forma manual los datos de pacientes del servicio de materno fetal del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza. Dichos datos se graficaran con Excel. Utilizaremos el programa SPSS.

Chi cuadrado de Pearson

Razón de verosimilitud de Yates

Tau b de Kendall

CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo a la Ley General de Salud respecto a protocolos de investigacion en respecto a la salud, en su articulo 45 no sera puesto en riesgo los fetos o recién nacidos, idea que se valorado por el comité de bioética en investigacion del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, se declara que no hay conflicto de interes.

CONFLICTOS DE INTERES

No contaremos con apoyo de otras instituciones ya que el apoyo financiero serán proporcionados por el investigador principal.

RECURSOS

- a) Recursos humanos: médico residente de de ginecologia y obstetricia asesor metodológico: Dr . Jose Anagel corte Reyna.
- b) recursos físicos: HRGIZ

- c) Recursos materiales: hojas de papel, computadora, Impresora, lápiz, gomas de borrar, sacapuntas, computadora.
- d) Recursos financieros: serán proporcionados por el médico residente.

RESULTADOS

Resumen del proceso de análisis de datos

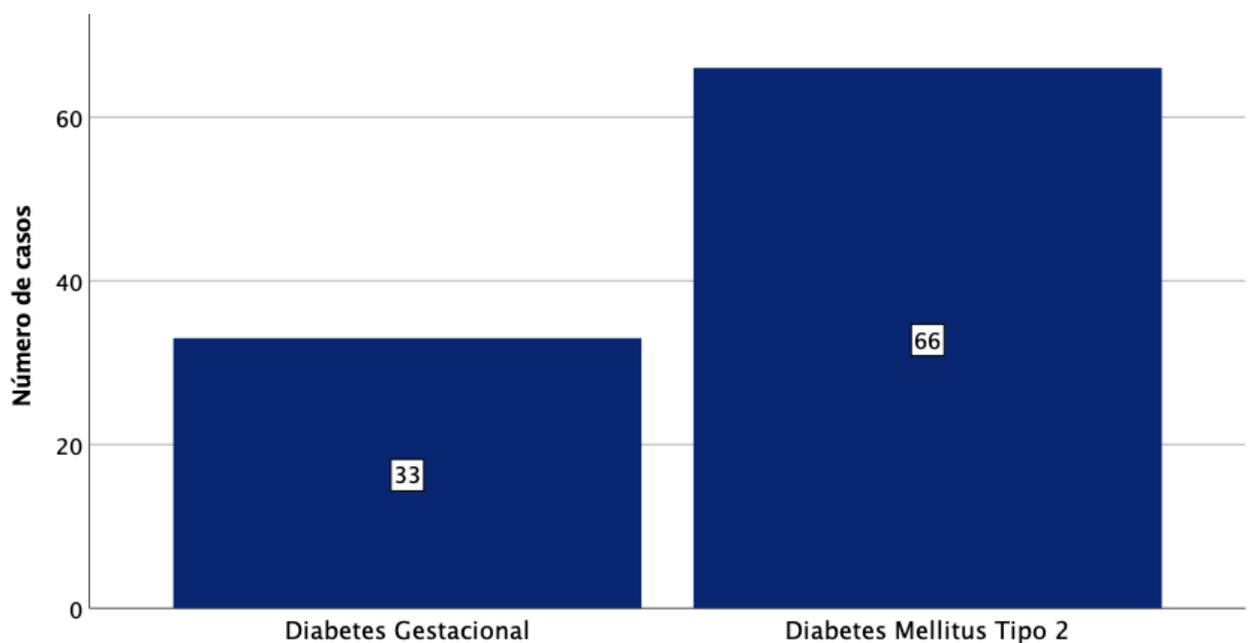
- Se realizó una gráfica de frecuencias para cada una de las variables:
 - o Tipo de diabetes
 - o Resolución
 - o Diagnóstico de enfermedad hipertensiva
 - o Presentación de hemorragia obstétrica
 - o Edad
- Posteriormente se realizaron los análisis estadísticos para buscar la asociación entre variables. Las pruebas utilizadas fueron Chi cuadrada de asociación y la correlación Tau b de Kendall puesto que había variables en nivel ordinal.
- Los resultados obtenidos de los análisis inferenciales fueron estadísticamente no significativos, lo que sugiere que los datos relacionados a la muestra en este estudio se relacionan principalmente con tendencias, por lo que será necesario aumentar el número de participantes en los siguientes estudios para encontrar asociaciones más claras.

RESULTADOS

Estadísticos descriptivos

Se estudiaron pacientes que presentaban diabetes gestacional o diabetes tipo dos para encontrar si existía una asociación entre dichas enfermedades y enfermedades hipertensivas.

Se realizó un conteo del tipo de diabetes que la muestra tenía, el cual mostró que 33 tenían diabetes gestacional y 66 diabetes mellitus tipo II (Figura 1).



Dibujo 1. Frecuencia de casos según el tipo de diabetes.

Se obtuvieron las frecuencias del tipo de resolución del embarazo, de las cuales 90 pacientes tuvieron cesárea, 8 parto y 1 abortó (Figura 2).

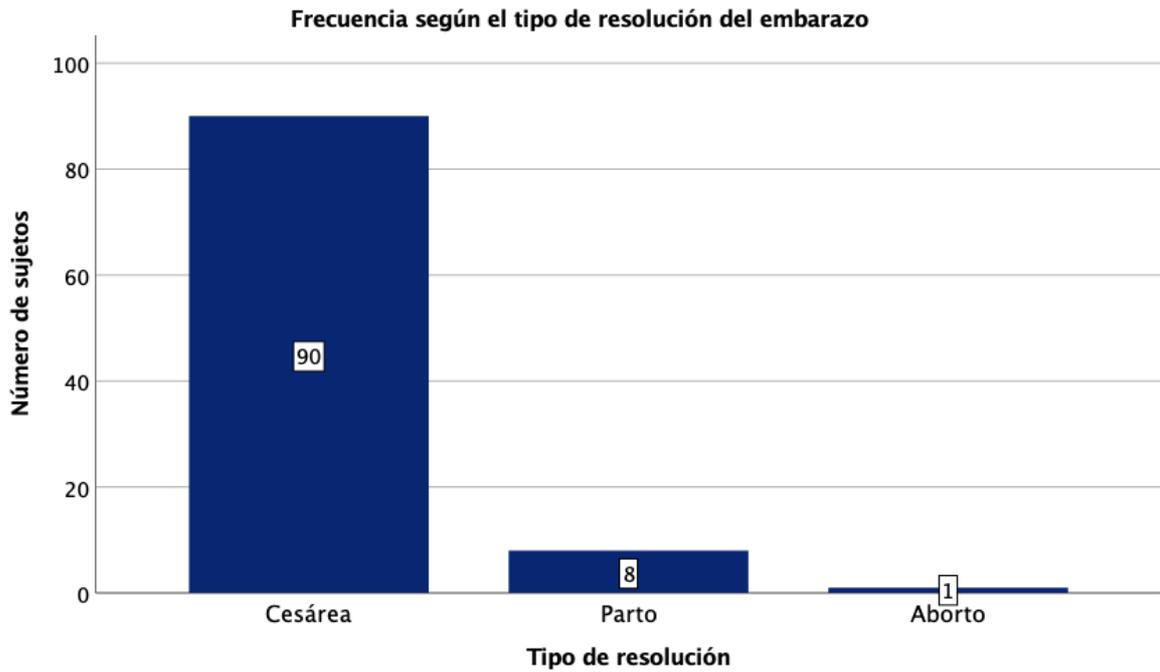
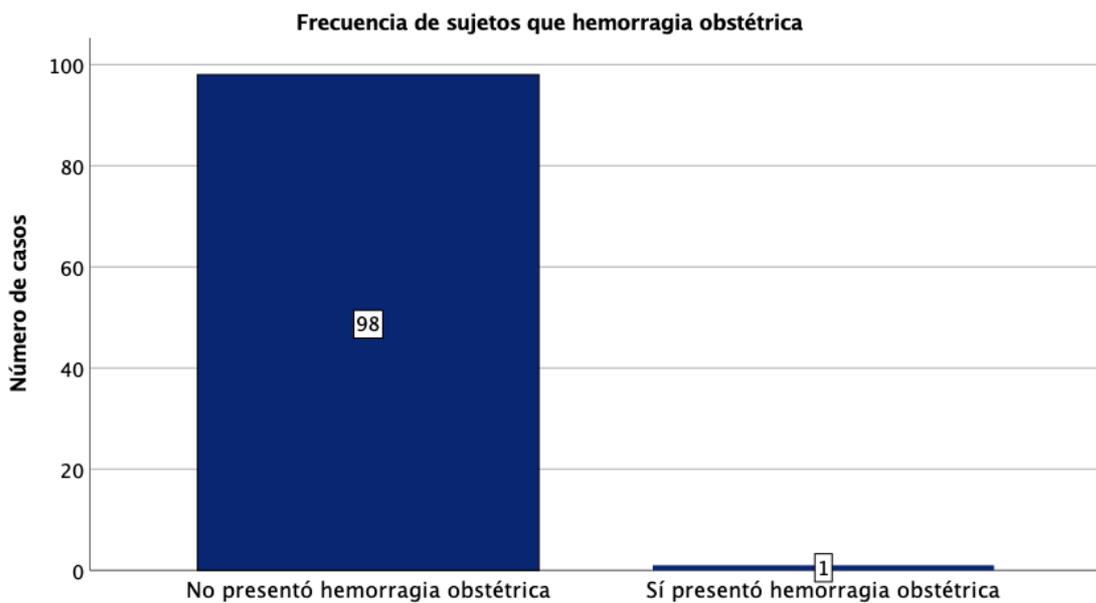


Figura 2. Frecuencia según el tipo de resolución del embarazo.

También se realizó el conteo de mujeres que habían tenido hemorragia obstétrica, de las cuales 98 no presentaron hemorragia obstétrica, mientras que una sí (Figura 3)



Dibujo 3. Frecuencia de sujetos que presentaron hemorragia obstétrica.

Posteriormente, se obtuvo el número de sujetos que presentaron una enfermedad hipertensiva, de los cuales 73 no presentaron, 6 presentaron preeclampsia sin criterios de severidad, 5 presentaron preeclampsia con criterios de severidad, 2 síndrome de Hellp y 13 hipertensión gestacional (Figura 4)

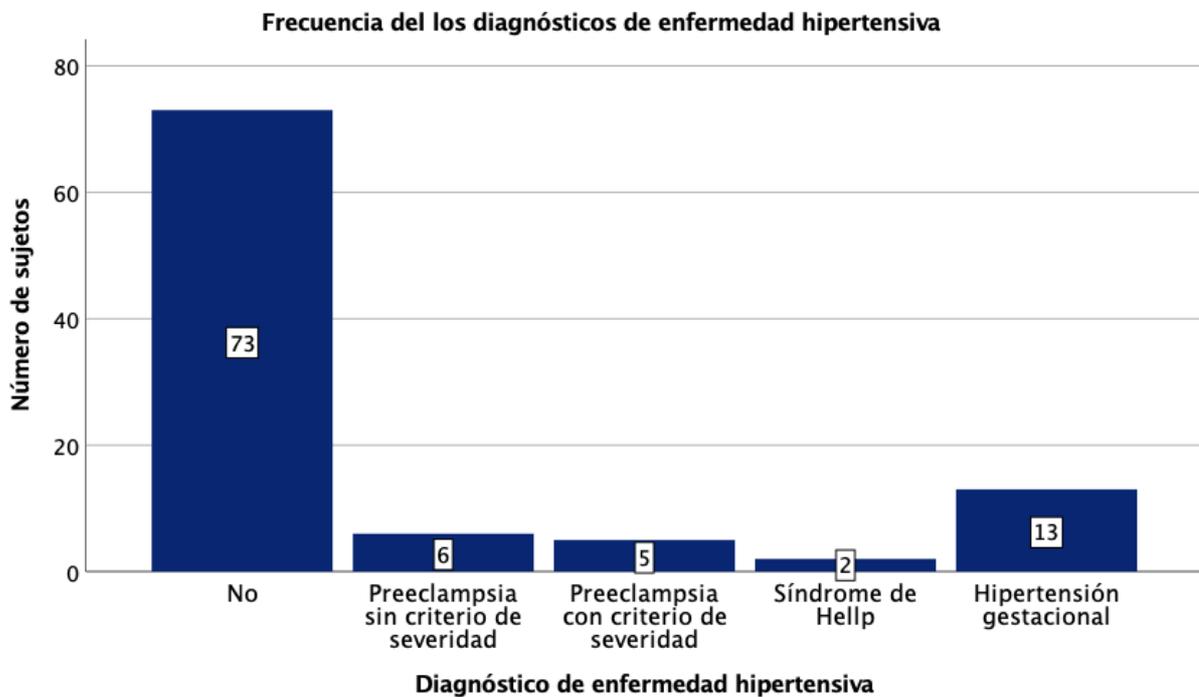


Figura 4. Frecuencia del tipo de diagnóstico de enfermedad hipertensiva.

Además, se realizó un conteo de la aparición de diagnósticos de enfermedades hipertensivas según el grupo de edad (Figura 5).

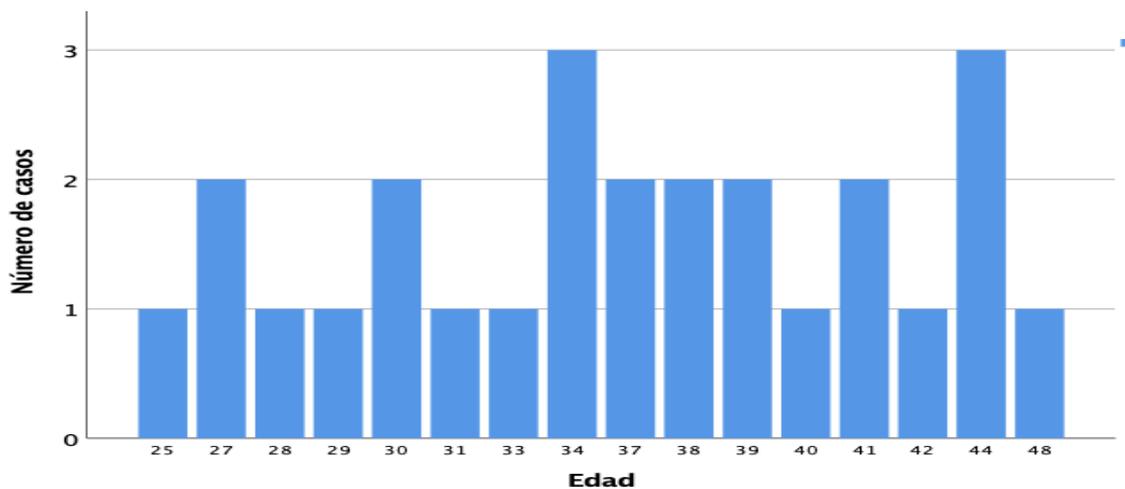


Figura 5. Frecuencia de casos para el desarrollo de enfermedad hipertensiva por grupo de edad.

ESTADÍSTICOS INFERENCIALES

Posteriormente se realizó la prueba de Chi cuadrada de asociación para las siguientes variables:

Por Tipo de diabetes y diagnóstico

		Diagnóstico				
		No presenta enfermedad	Preeclampsia sin criterios de severidad	Preeclampsia con criterios de severidad	Sx. De Help	Hipertensión gestacional
Tipo de diabetes	Diabetes gestacional	29	2	0	0	2
	Diabetes mellitus tipo II	44	4	5	2	11

Chi cuadrado de Pearson= 6.727, p= .151

Razón de verosimilitud de Yates= 9.134, p= .058

Tau b de Kendall= .222, p=.008

La tendencia en los resultados sugiere que es más probable que tengas un diagnóstico hipertensivo con diabetes mellitus tipo II.

Por Resolución y diagnóstico

		Diagnóstico				
		No presentan enfermedad	Preeclampsia sin criterios de severidad	Preeclampsia con criterios de severidad	Sx. De Help	Hipertensión gestacional
Resolución	Cesarea	65	6	5	2	12
	Parto	7	0	0	0	1
	Aborto	1	0	0	0	0

Chi cuadrado de Pearson= 1.746, p= .987

Tau b de Kendall= -.093, p=.258

Al parecer no hay ninguna correlación ni asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico y la resolución, siendo “cesárea” la resolución más frecuente para quienes no presentan alguna enfermedad hipertensiva

Por Hemorragia obstétrica

Diagnóstico						
		No presentan enfermedad	Preeclampsia sin criterios de severidad	Preeclampsia con criterios de severidad	Sx. De Help	Hipertensión gestacional
Hemorragia obstétrica	No	72	6	5	2	13
	Sí	1	0	0	0	0

Chi cuadrado de Pearson= .360, p= .986

Tau b de Kendall= -.057, p=.317

Los datos no sugieren alguna correlación ni asociación entre el diagnóstico y la hemorragia obstétrica.

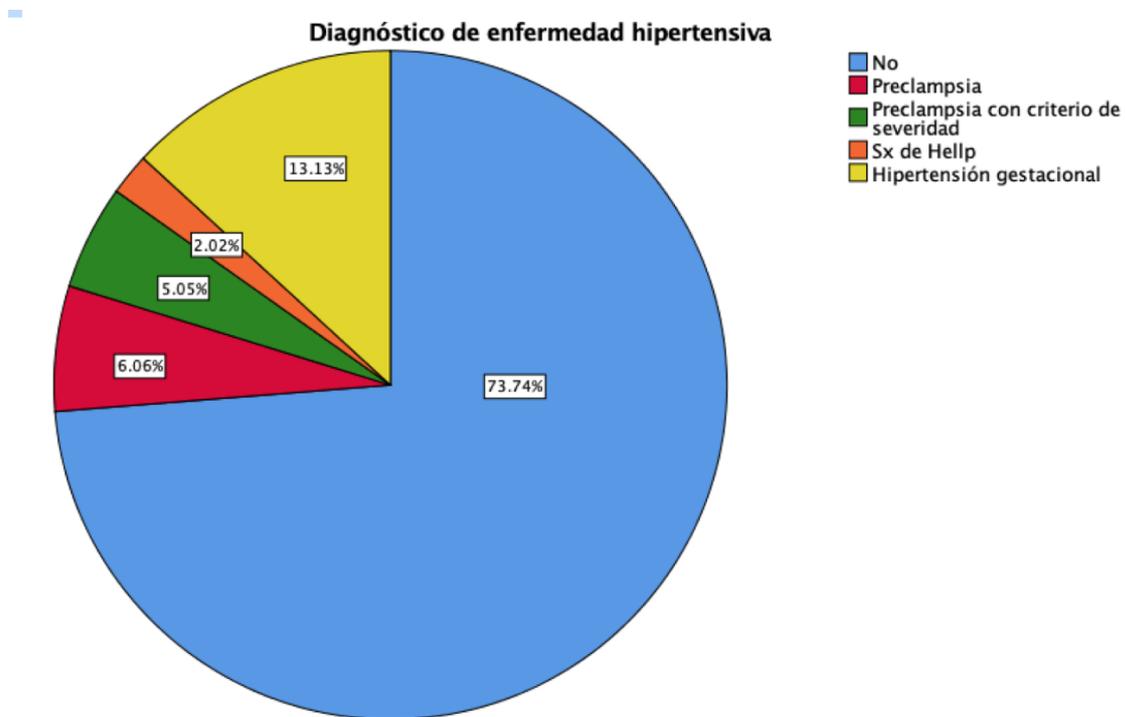


Figura 6. Grafica de pastel la cual reporta la prevalencia de la variables estudiadas.

DISCUSION

Luego de analizar los datos obtenidos, no existe una fuerte asociación como lo menciona la literatura para el desarrollo de algunas enfermedades hipertensivas del embarazo en pacientes que tenían como factor de riesgo común diabetes; en nuestros resultados podemos observar que el 73 % de las pacientes no desarrolló un trastorno hipertensivo definido en nuestras variables. Un 13.3 % de la población total desarrolló hipertensión gestacional; un 6.6 % desarrolló preeclampsia sin criterios de severidad; 5.05% preeclampsia con criterios de severidad y el síndrome de HELLP en 2.02 %; de acuerdo a lo revisado se guarda relación con la literatura en cuanto al desarrollo de preeclampsia en pacientes con diabetes pregestacional ya que hay mayor presencia de complicaciones vasculares y del control de la glucosa materna durante el embarazo así mismo se asocia con un aumento del estrés oxidativo causado por la hiperglucemia, la producción de especies reactivas de oxígeno y las señales de inflamación.

Todas las pacientes que desarrollaron algún tipo de trastorno hipertensivo tenían un índice de masa corporal mayor a 32, lo cual coincide con la literatura y es un factor de riesgo modificable y que condiciona factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas a 10 años, síndrome metabólico (OR, 3.3; IC del 95%, 1.3–8.3) e hiperglucemia (OR, 3) ; IC del 95%, 1.1–8.6); y se presentó en el 100% de las pacientes.

El riesgo de preeclampsia es mayor para las mujeres embarazadas de mayor edad. Funai et al. informaron que el riesgo de preeclampsia aumentó de manera lineal con la edad materna y que este patrón fue similar en nulíparas y multiparas. Los RR combinados no ajustados en mujeres con una edad materna > 35 y > 40 años fueron 1.2 (IC 95%, 1.1–1.3) y 1.5 (IC 95%, 1.2–2.0), respectivamente. En un estudio de cohorte, la edad materna avanzada se identificó como un factor de riesgo para la hipertensión gestacional y la preeclampsia. Las mujeres de edad avanzada tienen más probabilidades de desarrollar aterosclerosis, que afecta a las arterias pequeñas, como las de los riñones y el útero, lo que lleva a la hipertensión. Por lo tanto, las mujeres embarazadas mayores pueden desarrollar fácilmente preeclampsia. Se encontró mayor incidencia a los 34 años de edad y a los 44 años de todas las pacientes estudiadas, el 50% de las pacientes se encontraba por arriba de los 34 años de edad teniendo como límite los 48 años de edad.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

De todas las pacientes estudiadas la mayoría el mayor porcentaje de ellas no desarrollo una enfermedad hipertensiva, por lo cual en la población estudiada no se presenta una fuerte asociación entre las variables como lo refiere la literatura, sin embargo este estudio puede ser la base para y aumentara en numero de pacientes y buscar algunos otros factores de riesgo que se hayan presentado en las paciente que desarrollaron esta enfermedad. A treves de los años las enfermedades hiperetensivas específicamente la preeclampsia ha sido la causa numero uno de muerte marterna, el investigar sobre factores de riesgo y factores que pueden modificar la enfermedad sera una gran avance para su prevencion.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

DIABETES Y EMBARAZO COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO PARA DESARROLLAR ENFERMEDAD HIPERTENSIVA, EN EL HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA DE 2017-2018

		Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agos	sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
Introduccion al campo del tema	Revisión bibliográfica												
	Acercamiento al campo												
	Elaboracion del proyecto de tesis												
Trabajo de campo	Constitución del equipo												
	Identificación de necesidad y problemas												
	Planificación de actividades												
	Ejecución de las acciones y actividades												
	Evaluación del proceso												
	Diario de campo												
Análisis y resultados	Redacción del reporte												
	Discusión de la narrativa con el equipo												
	Redacción de tesis												

BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández-Pacheco J, Espino-y Sosa S, et al. Guía de Práctica Clínica diagnóstica y tratamiento de la preeclampsia y eclampsia en el embarazo, parto y puerperio. 2017.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2016;37:14-80.
3. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103:176-85.
4. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:1773-79.
5. Forsbach G, Contreras-Soto JJ, Fong G, Flores G, Moreno O. Prevalence of gestational diabetes and macrosomic newborns in a Mexican population. *Diabetes Care*. 1988;11:235-38.
6. Tamez HE, Rodríguez M, Treviño M, Espinoza J, Salas LR, Barquet J, et al. Experiencia con un programa de escrutinio de diabetes gestacional. *Revista de Investigación Clínica*. 1993;45:453-56.
7. Meza E, Barraza L, Martínez G, Fernández V, Ramos E, Cano C, et al. Gestational diabetes in a Mexican-US border population: Prevalence and epidemiology. *Revista de Investigación Clínica*. 1995;47:433-38.
8. López de la Peña XA, Cajero Avelar JJ, De León-Romo LF. Prevalence of gestational diabetes in a group of women receiving treatment at the Mexican Institute of Social Security in Aguascalientes, Mexico. *Archives of Medical Research*. 1997;28:281-84.
9. Reyes Muñoz E, Parra A, Castillo Mora A, Ortega González C. Effect of the diagnostic criteria of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study

Groups of the prevalence of gestational diabetes mellitus in urban Mexican women: A cross – sectional study. *Endocr prac.* 2012 ;18:146-51.

10. Catalano PM. Trying to understand gestacional diabetes. *Diabet Med.* 2014;31:273-81.

11. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared whit gestacional diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1256-61.

12. Lain K, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin obstet Gynecol.* 2007;50:938-48

13. Robillard PY, Dekker G, Chaouaut G, Husley TC, Safflas A. Epidemiological studies on primipaternity and immunology in preeclampsia—a statement after twelve years after work- shops. *J Reprod Immunol.* 2011;89:104–17.

14. Rowe JH, Ertelt JM, Xin L, Way SS. Pregnancy imprints regulatory memory that sustains anergy to fetal antigen. *Nature.* 2012;490(7418):102–6.

15. Pecks U, Maass N, Neulen J. Oocyte donation: a risk factor for pregnancy-induced hyper- tension: a meta-analysis and case series. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(3):23–31.

16. Maxwell CV, Lieberman E, Norton M, Cohen A, Seely EW, Lee-Parritz A. Relationship of twin zygoty and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:819–21.

17. Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S, Saito S. Impact of fetal sex in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in Japan. *J Reprod Immunol.* 2011;89:133–9.

18. Yoneda N, Shiozaki A, Miura K, Yonezawa R, Takemura K, Yoneda S, et al. A triploid partial mole placenta from paternal isodisomy with a diploid fetus derived from one sperm and one oocyte may have caused angiogenic imbalance leading to preeclampsia-like symptoms at 19 weeks of gestation. *Placenta.* 2013;34:631–4.

19. Koga K, Osuga Y, Tajima T, Hirota Y, Igarashi T, Fujii T, Yano T, Taketani Y. Elevated serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) level in women with hydatidiform mole. *Fertil Steril.* 2010;94(1):305–8.

20. Global Pregnancy Collaboration, Schalekamp-Timmermans S, Arends LR, Alsaker E, Chappell L, Hansson S, Harsem NK, Jälmbly M, Jeyabalan A, Laivuori H, Lawlor DA, Macdonald-Wallis C, Magnus P, Myers J, Olsen J, Poston L, Redman CW, Staff AC, Villa P, Roberts JM, Steegers EA. Fetal sex-specific differences in gestational age at delivery in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2017;46(2):632–42. pii: dyw178.
21. Roberts JM, Hansson SR, Vaiman D, Redman CWG, Global Pregnancy Collaboration. Global Pregnancy Collaboration symposium on placental health: summary and recommendations. *Placenta.* 2017;52:116–21.
22. Boyd HA, Tahir H, Wohlfahrt J, Melbye M. Associations of personal and family pre-eclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 2013;178(11):1611–9.
23. Yang J, Pearl M, DeLorenze GN, Romero R, Dong Z, Jelliffe-Pawlowski L, et al. Racial-ethnic differences in midtrimester maternal serum levels of angiogenic and antiangiogenic factors. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:359.e1–9.
24. Huang QT, Chen JH, Zhong M, Hang LL, Wei SS, Yu YH. Chronic hepatitis B infection is associated with decreased risk of preeclampsia: a meta-analysis of observational studies. *Cell Physiol Biochem.* 2016;38:1860–8.
25. Vestgaard M, Sommer MC, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Prediction of preeclampsia in type 1 diabetes in early pregnancy by clinical predictors: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017:1–7. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1331429>.
26. Gauster M, Majali-Martinez A, Maninger S, Gutschi E, Greimel PH, Ivanisevic M, Djelmis J, Desoye G, Hiden U. Maternal type 1 diabetes activates stress response in early placenta. *Placenta.* 2017;50:110–6.
27. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1964–78.

28. de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, Dos Santos FC, Klumb EM, Carrasco MG, Levy RA. Understanding and managing pregnancy in patients with lupus. *Autoimmune Dis.* 2015;2015:943490.
29. Simard JF, Arkema EV, Nguyen C, Svenungsson E, Wikström AK, Palmsten K, Salmon JE. Early-onset preeclampsia in lupus pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31:29–36.
30. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:7–22.
31. Flanagan KL, Halliday A, Burl S, Landgraf K, Jagne YJ, Noho-Konteh F, Townend J, Miles DJ, van der Sande M, Whittle H, Rowland-Jones S. The effect of placental malaria infection on cord blood and maternal immunoregulatory responses at birth. *Eur J Immunol.* 2010;40(4):1062–72.
32. Dávila RD, Julian CG, Vaughn A, Browne VA, Toledo-Jaldin L, Wilson MJ, et al. Role of cytokines in altitude-associated preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2012;2(1):65–70.
33. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355:992–1005.
34. Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Tommaso M, Roman A, Berghella V. Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(8):921–931.
35. Zhao L, Bracken MB, DeWan AT. Genome-wide association study of preeclampsia detects novel maternal single nucleotide polymorphisms and copy-number variants in subsets of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study cohort. *Ann Hum Genet.* 2013;77:277–87.
36. Romundstad PR, Magnussen EB, Smith GD, Vatten LJ. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? *Circulation.* 2010;122:579–84.

37. Wu X, Yang K, Tang X, Sa Y, Zhou R, Liu J, et al. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32:797–805.
38. Zusterzeel PL, te Morsche R, Raijmakers MT, Roes EM, Peters WH, Steegers EA. Paternal contribution to the risk for pre-eclampsia. *J Med Genet.* 2002;39:44–5.
39. Zhang Z, Li Y, Zhang LL, Jia LT, Yang XQ. Association of 14 bp insertion/deletion polymorphism of the HLA-G gene in father with severe preeclampsia in Chinese. *Tissue Antigens.* 2012;80:158–64.
40. Vefring H, Wee L, Jugessur A, Gjessing H, Nilsen S, Lie R. Maternal angiotensinogen (AGT) haplotypes, fetal renin (REN) haplotypes and risk of preeclampsia; estimation of gene-gene interaction from family-triad data. *BMC Med Genet.* 2010;11:90.
41. Zhao L, Triche E, Walsh K, Bracken M, Saftlas A, Hoh J, et al. Genome-wide association study identifies a maternal copy-number deletion in PSG11 enriched among preeclampsia patients. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12:61.
42. Rehm HL, Berg JS, Brooks LD, Bustamante CD, Evans JP, Landrum MJ, et al. ClinGen. ClinGen—the clinical genome resource. *N Engl J Med.* 2015;372:2235–42.
43. Uzun A, Triche EW, Schuster J, Dewan AT, Padbury JF. dbPEC: a comprehensive literature-based database for preeclampsia related genes and phenotypes. *Database (Oxford).* 2016;2016. pii: baw006. doi: <https://doi.org/10.1093/database/baw006>.