

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

GENETICA DE LA PREECLAMPSIA: ANTECEDENTES DE HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA MATERNA COMO FACTOR DE RIESGO PARA INTERRUPCION DEL EMBARAZO ANTES DE LA SEMANA 28 EN PACIENTES PRIMIGESTAS CON PREECLAMPSIA SEVERA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DR. OMAR CRUZ Y CRUZ

**PROFESOR TITULAR :
DR. ROBERTO AHUED AHUED**

T U T O R E S :

**DRA. DORA GILDA MAYEN
DR. MARIO RODRIGUEZ BOSCH**



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

MEXICO D.F.



DIRECCION DE ENSEÑANZA

2004

SUBDIRECCION DE INVESTIGACION Y DESARROLLO TECNICO
DIVISION DE INVESTIGACION Y DESARROLLO TECNICO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

[Handwritten signatures and stamps]



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

INTRODUCCION

Epidemiología

Genética de la preeclampsia

Fisiopatología

Complicaciones fetales

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

JUSTIFICACION

OBJETIVOS

HIPOTESIS

DISEÑO DEL ESTUDIO

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSION Y CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

La Obstetricia se ha planteado un reto muy importante en los últimos años, el cual consiste en mejorar la atención del binomio madre-feto para así obtener los mejores resultados perinatales posibles. Dentro de este planteamiento se busca conocer los factores causales y factores de riesgo de patologías que afectan a la mujer embarazada y el producto de la concepción para así disminuir la morbilidad y mortalidad originadas por las mismas. Una de estas enfermedades “propias” del embarazo es la preeclampsia, cuyo factor etiológico se ha mantenido aún desconocido aunque se han hecho muchos adelantos con respecto a los factores de riesgo de padecerla. La evidencia reciente sugiere que puede haber diversas causas o predisposiciones subyacentes que dan lugar a los signos de hipertensión y proteinuria, datos que nos permiten realizar el diagnóstico del síndrome de preeclampsia. A pesar de que se ha mejorado el cuidado prenatal la preeclampsia severa y eclampsia siguen ocurriendo. Aún cuando se han logrado avances en el entendimiento de la fisiopatología de esta enfermedad, prácticamente el manejo no ha variado en los últimos 50 años.

EPIDEMIOLOGIA

La preeclampsia o hipertensión en el embarazo constituye uno de los principales factores de riesgo para mortalidad materna, así como morbilidad fetal en casi todos los países del mundo. (1-9)

Se trata de una enfermedad muy compleja que puede iniciar desde el segundo trimestre del embarazo y continua ocupando un lugar importante entre las primeras causas de mortalidad materna. Entre 5 y 10% de las pacientes afectadas por eclampsia fallecen.

Los países orientales y del medio oriente presentan las mayores tasas de mortalidad por eclampsia. Los países más industrializados reportan tasas de 5-7/100,000 nacidos vivos (10).

Al presentarse la eclampsia, la muerte es debida principalmente a la hemorragia cerebral que ocurre aproximadamente un 60% de las pacientes con eclampsia.

El riesgo de muerte materna por hipertensión se observa considerablemente incrementado en mujeres de 30 años o más, lo mismo que en las mujeres de menos de 20 años (11).

Parte del riesgo de morir por eclampsia se relaciona con el acceso a los servicios de salud y la pronta detección de la entidad, ya que más de 2/3 partes de los casos de muertes no acudieron a control prenatal.

Las causas más frecuentes de muerte asociada a preeclampsia-eclampsia son:

1. edema cerebral
2. evento vascular cerebral
3. insuficiencia renal y/o hepática
4. edema pulmonar
5. coagulación intravascular diseminada

Esta es una causa evitable de muerte para lo cual debe realizarse anticipadamente el diagnóstico y su atención oportuna.

La etiología de esta enfermedad, que se sabe es exclusiva al ser humano, continua siendo un enigma a pesar del arduo trabajo de investigación que se ha realizado. La evidencia que se tiene hasta el momento nos hace suponer que existen varias causas o predisposiciones que llevan a este síndrome. Una de las muchas hipótesis que se han generado es con respecto al carácter genético de la enfermedad.

En los países industrializados la preeclampsia complica de 4.5% a 11.2% de los embarazos (12), es más factible que ocurra en los extremos de la edad reproductiva, pero es más frecuente en mujeres menores de 20 años (6,13). Un factor de riesgo importante para presentar preeclampsia es la presencia de la nuliparidad, es decir que se trate del primer embarazo (14). Diversos investigadores han mostrado que la incidencia de preeclampsia en mujeres multíparas es menor que en mujeres primíparas, pero mayor si la mujer multipara cambia de pareja (15,16), lo que apoya la hipótesis de que el riesgo se reduce con

exposiciones repetidas a antígenos específicos de la misma pareja sexual. Sin embargo Skjaerven y colaboradores (17) encontraron información que respalda el punto de vista de que el efecto protector del antecedente de un hijo de la misma pareja no es tal y que el riesgo de preeclampsia en embarazos subsecuentes se relaciona con el tiempo transcurrido entre los embarazos y no necesariamente a un cambio de pareja.

La preeclampsia sucede únicamente cuando hay tejido placentario y más frecuentemente cuando existe un exceso de tejido placentario aún sin la presencia de un feto. Mujeres con embarazos gemelares son más susceptibles de padecer preeclampsia (18), así como mujeres con embarazo molar. De igual manera, la preeclampsia es más fácil que se presente en mujeres con hipertensión arterial u otras enfermedades crónicas como enfermedad renal, enfermedades autoinmunes y diabetes. El riesgo de preeclampsia sobreagregada a hipertensión arterial sistémica crónica es de 25% (19). **Mujeres con historia familiar de hipertensión arterial también son más susceptibles a este síndrome.**

GENETICA DE LA PREECLAMPSIA.

La naturaleza familiar del síndrome de preeclampsia/eclampsia ya ha sido distinguida desde el siglo XIX. En forma contemporánea, se atribuye a Chelsey (20) en el año 1968 en que se realizó una revisión de 27 casos publicados de pacientes con familiares que tenían preeclampsia. El caso más antiguo reportado sobre preeclampsia familiar es el de GT Elliot Jr, quien en 1873 notificó el caso fatal por eclampsia de una mujer cuya madre también había fallecido por eclampsia durante su 5° embarazo y cuyas 4 hermanas habían padecido igualmente eclampsia (falleciendo 3 de ellas). En un reporte similar, solo que de 1934, Berg describió a madre y 5 hijas con eclampsia. Desde la revisión de Chesley, Cooper también ha reportado la contribución materna a la herencia de la preeclampsia, quien reportó el árbol genealógico de 3-4 generaciones de individuos afectados (21). Sutherland (22) y Arngrimsson (23) reportaron una mayor incidencia de preeclampsia en madres e hijas de mujeres afectadas (tres generaciones).

Los patrones de herencia de la preeclampsia/eclampsia han sido descritos como Mendelianos, (autosómicos recesivos, autosómicos dominantes con penetrancia incompleta), poligénicos/multifactoriales, o mitocondriales. Además de todo esto, se ha postulado un tipo único de herencia que involucra la interacción entre los componentes genéticos de la madre y del padre, manifestados a través de la unidad feto-placentaria y posiblemente a través de la impronta. Los árboles

genealógicos de familias preeclámpicas generalmente describen la alteración en una generación previa o subsecuente (pares madre-hija) (24) respaldando una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. De estudios sobre preeclampsia, con gemelos monocigotos, se ha concluido que la preeclampsia se presenta en forma autosómica dominante con 30% de penetrancia.

En realidad no se ha podido identificar un gen único que explique una herencia Mendeliana. Los escaneos genómicos de mujeres con preeclampsia han arrojado resultados variados, dependientes de las variaciones entre poblaciones, de lo que no queda duda es que la preeclampsia es un síndrome con heterogeneidad genética subyacente. Lo más probable que genes o mutaciones en ciertos genes predispongan a las mujeres a desarrollar preeclampsia y que estos loci varían en las distintas poblaciones. O'Shaughnessy y colaboradores describieron 4 juegos de gemelos dobles monocigotos y un juego de gemelos triples monocigotos reclutados de nacimientos de mujeres primigestas complicadas por preeclampsia. Dos de los 4 pares de gemelos dobles fueron concordantes para preeclampsia, dos discordantes. Una de las triates tuvo preeclampsia, una hipertensión gestacional y la tercera no fue afectada. La información de este estudio hizo que los autores postularan que la impronta y anomalías en la metilación pudieran ser responsables de la preeclampsia (25,26).

Genes candidatos en la etiología

a) Polimorfismo del angiotensinógeno y enzima convertidora de angiotensina (ECA)

La angiotensina es formada a partir de su precursor el angiotensinógeno el cual es producido en el hígado. El estímulo que provoca su secreción es la disminución de la presión arterial por medio de la secreción de renina a nivel renal y promoviendo la transformación de angiotensinógeno a angiotensina (AGT). El gen del angiotensinógeno está localizado en la región 1q42-q43 del cromosoma 1 (gen AGT) (27) en dicho gen del angiotensinógeno, hay una región que codifica para un polimorfismo que es resultado de la sustitución de treonina por metionina en el aminoácido 235 del exón. la frecuencia de la variante del alelo T235 varía según la etnicidad ocurriendo en aproximadamente 40% de los blancos, 71% de los hispánicos, 75% asiáticos, 75% de los afro americanos y mas del 90% de los africanos. (27)

Enzima convertidora de angiotensina (ACE): una inserción deleción del polimorfismo en el intron 16 provoca cambios en la acción de la ACE, Los sujetos homocigotos para la deleción DD tienen altos niveles de ACE, los sujetos homocigotos para la inserción tienen bajos niveles de ACE. La frecuencia de este polimorfismo varía según el grupo étnico; 29% para afro americanos, 29% para

blancos homocigotos con delección. Existe evidencia de que la actividad de que la actividad de la ACE se incrementa en la preeclampsia.

b) Genes implicados en el remodelado/ daño vascular

Oxido nítrico sintasa endotelial (NO) : oxido nítrico se incrementa en el tejido placentario durante en embarazo normal, contribuyendo a la vasodilatación, remodelamiento vascular e inhibición de la agregación plaquetaria. La NO ha mostrado disminución de la actividad en placentas de mujeres con preeclampsia (28).

Protrombina: infartos placentarios y trombosis intervellosas son eventos comunes en las mujeres con PE. Esto sugiere que los genes que predisponen a trombofilias se relacionan con preeclampsia. Específicamente en el gen , a G-A mutación del nucleótido 20210, es asociada con altas concentraciones de protrombina, que incrementan el riesgo de tromboembolismo(29).

Polimorfismo de la 5, 10 Metil tetrahidro folato Reductasa. Su gen se encuentra en el cromosoma 1 locus p36.3. La importancia de la metiltetrahidrofolato reductasa radica en que es la principal enzima que interviene en el metabolismo de la homocisteína, puesto que cataliza la conversión de 5-10 methyltetrahydrofolato a 5 metiltetrahidrofolato el cual es un cosustrato para la remetilación de homocisteína y su paso a metionina.

La importancia de esto radica en su concentración en la sangre se ve asociada con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (30) por daño endotelial directo, así como niveles bajos de vitamina B12 y B6 que a su vez se consideran cofactores que forman parte de un círculo en la absorción del ácido fólico y su función en la neurotransmisión es primordial.

Se ha observado una relación directa entre los niveles séricos de ácido fólico y homocisteína a un nivel en pacientes con niveles de homocisteína elevados secundarios al polimorfismo de la MTHFR, y su asociación con defectos del tubo neural; observando prevención hasta en 50% con la suplementación con ácido fólico (31), de igual manera la acción es aditiva con Vitamina B12, algunos sugieren que también con vitamina B6 sin embargo no todos los estudios concluyen lo mismo (32). En cuanto a la vitamina B12, se sabe que su acción es principalmente sobre la absorción del ácido fólico y la prevención de neuropatías, por eso es considerado principalmente un cofactor.

Los niveles de MTHFR bajos y homocisteína catalogados como altos se ven influenciados por la mutación del gen 677 C-T (lo cual da el intercambio de Ala-Val) así los homocigotos TT requieren mayor ingesta de folatos (encontrados principalmente en estudios en Asia y Europa, en contraste con Norteamérica donde no se ha encontrado una fuerte asociación entre dichos eventos) que los genotipos CT y CC, en la cual se han observado también niveles bajos de MTHFR sin encontrar en relación estadísticamente significativa con la preeclampsia.

Así cuando se encuentran niveles de homocisteína de 12 μ mol/l se deberá emplear una terapia preventiva con ácido fólico considerando niveles séricos adecuados (rango 5.4-13.9 μ mol/l) y una terapia adecuada (de 0.5mg a 5mg/día) con se considera cuando los niveles disminuyen de una cuarta a una tercera parte dichos niveles(33).

La importancia de esta línea de investigación radica en la detectar la población con homocisteinemia y tratarla de manera oportuna para así disminuir el riesgo cardiovascular(34).

c) Polimorfismo del factor V de Leiden

El gen del factor V se encuentra en el cromosoma 1 en el locus q23. El factor V es un cofactor esencial para el factor Xa que a su vez cataliza la reacción de protrombina a trombina. La cual convierte en su forma activa al factor V, el cual genera dos cadenas una ligera y otra pesada unidas mediante un enlace con calcio las cuales difieren en un 40% a las del factor VII.

La trombina se adhiere a un receptor en el endotelio iniciando así la cascada de coagulación. De manera simultanea se genera así la trombomodulina que inicia el proceso de limitación del trombo mediante la acción de la Proteína C y S, en presencia de calcio, las cuales forman un complejo que inhibe al Factor Va y VIIIa.

La mutación del Factor V Leiden del G-A en posición 1691 exón 10, causa resistencia a la proteína C (RPCA) retención de la actividad procoagulante. Por alteración en el área de clivaje del factor V y la Proteína C. Provocando una resistencia a la proteína C(35,36,37,38,39). Lo cual se ha relacionado con complicaciones obstétricas como eventos tromboembólicos, preeclampsia, HELLP(40), DPPNI, muerte fetal, así como diversas trombofilias.

Diversos estudios han encontrado alto riesgo de preeclampsia en mujeres con homocigocidad para la mutación.

FISIOPATOLOGÍA.

Se ha identificado en caso de preeclampsia grave y eclampsia deterioro patológico de la función en diversos órganos y sistemas, tal vez como consecuencia de vasoespasmo como de la isquemia. Cualquier teoría satisfactoria de la fisiopatología de la preeclampsia debe explicar la observación de que son mucho más probables los trastornos hipertensivos causados por el embarazo en las mujeres que: a) se exponen a las vellosidades coriónicas por primera vez, b) se exponen a la superabundancia de estas vellosidades, como sucede en los embarazos de mellizos y en caso de mola hidatiforme, c) sufren enfermedad vascular preexistente o d) están predispuestas desde el punto de vista genético al desarrollo de hipertensión durante el embarazo.

El vasoespasmo es un fenómeno básico en la fisiopatología de la preeclampsia y eclampsia. Este concepto se basa en observaciones directas de vasos sanguíneos pequeños de lechos ungueales, fondos oculares y conjuntivas bulbares y se conjeturó por los cambios histológicos reconocidos en diversos órganos afectados. La constricción vascular produce resistencia al flujo de sangre y explica el desarrollo de hipertensión arterial. Es probable que el propio vasoespasmo ejerza un efecto dañino sobre los vasos. Más aún, la angiotensina TI induce la contracción de las células endoteliales. Estos cambios producen, con toda probabilidad, lesión de estas células y fugas entre ellas que dan lugar al depósito de los constituyentes de la sangre, entre ellos plaquetas y fibrinógeno, a nivel

subendotelial. Se presume que tales cambios vasculares, en conjunto con la hipoxia local de los tejidos circundantes, culmina en hemorragia, necrosis y otros trastornos de órgano terminal observados en casos de preeclampsia grave.

Aunque son diversas las posibles consecuencias maternas de los trastornos hipertensivos consecutivos al embarazo, para efectos sinópticos se describen aquí estos efectos con base en sistemas orgánicos específicos. La causa principal del trastorno fetal se produce como resultado de la perfusión uteroplacentaria reducida.

Volumen sanguíneo. La hemoconcentración es un aspecto básico de la preeclampsia grave y eclampsia. La falta virtual de volumen sanguíneo habitualmente ampliado del embarazo es, con toda probabilidad, efecto de la vasoconstricción generalizada empeorada por el aumento de la permeabilidad vascular.

Hematológicos. En algunas mujeres que desarrollan trastornos hipertensivos a causa del embarazo se ocasionan irregularidades hematológicas. Algunas veces la trombocitopenia se torna tan grave que pone en peligro la vida; la concentración de factores plasmáticos de la coagulación puede estar disminuida y quizá se encuentren tan traumatizados los eritrocitos que adopten cambios tan extraños en la forma y experimenten hemólisis con rapidez.

Cambios cardiovasculares. No se ha establecido un daño estructural al corazón con la presencia de preeclampsia, sin embargo sí se afecta la función. Estos cambios se relacionan en esencia con aumento de la poscarga cardiaca causada por la hipertensión y lesión endotelial consecutiva a la extravasación hacia el espacio extravascular, en particular en el pulmón. La administración enérgica de líquidos a las mujeres que experimentan preeclampsia grave eleva demasiado las presiones de llenado normales del hemicardio izquierdo, a la vez que incrementan el gasto cardiaco normal hasta niveles supranormales. Las mujeres con preeclampsia no suelen desarrollar hipertensión franca antes de la segunda mitad del embarazo, aunque las influencias vasoconstrictoras pueden estar presentes desde antes. Puede haber alteraciones de la reactividad vascular detectadas a partir de la semana 20.

Trombocitopenia. La preeclampsia y eclampsia pueden inducir de manera aguda trombocitopenia materna. Después del parto, la cuenta de plaquetas aumenta de modo progresivo hasta llegar a niveles normales en un plazo de tres a cinco días. La trombocitopenia franca, que se define como la cuenta de plaquetas menor de 100 000 /ul , indica enfermedad grave.

En la mayor parte de los casos está indicado el parto porque la cuenta de plaquetas continúa en descenso. En general, cuanto más baja sea la cuenta de plaquetas, mayores serán la morbilidad y la mortalidad maternas y fetales. La elevación adicional de las enzimas hepáticas a este cuadro clínico es aún más ominosa. Esta combinación de acontecimientos se conoce como *síndrome*

HELLP, esto es (por sus siglas en inglés), hemólisis (H), elevación de las enzimas hepáticas (*elevated enzymes of liver*, LP) y plaquetas bajas (*low platelets*, LP). No sobreviene trombocitopenia neonatal como resultado de la preeclampsia.

Coagulación. Es muy rara la deficiencia grave de cualquiera de los factores de la coagulación en caso de preeclampsia y eclampsia graves, a menos que coexista con otra complicación que predisponga a la coagulopatía por consumo, como desprendimiento de placenta o hemorragia profunda por infarto hepático.

Riñón. La lesión renal característica de la preeclampsia se conoce como endoteliosis glomerular. Los glomerulos se hinchan y se agrandan, pero no con hiper celularidad, es debido a hipertrofia de las células intracapilares. Durante el embarazo normal aumentan en grado considerable el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular. Al desarrollarse la preeclampsia se reducen la perfusión glomerular y la filtración renal. Se incrementa de manera característica la concentración plasmática de ácido úrico, de forma particular en las mujeres que padecen afección más grave.

En la mayoría de las pacientes con preeclampsia, la filtración glomerular disminuida en grado leve a moderado parece ser resultado de la disminución del volumen plasmático, lo que tiene como consecuencia valores de creatinina en plasma que son aproximadamente el doble de los esperados para el embarazo normal, de 0.5 mg/dl. No obstante, en algunos casos de preeclampsia grave la afección renal es profunda y la creatinina plasmática puede estar elevada varias

veces respecto de los valores normales anteriores a la gestación y llegar a 2 a 3 mg/dl. Después del parto, y en ausencia de enfermedad renovascular crónica subyacente, casi siempre es posible esperar recuperación completa de la función renal.

Hígado. En ocasiones se observan, en caso de preeclampsia grave, alteración de la función e integridad hepáticas. El motivo más probable del aumento de las enzimas hepáticas séricas es la necrosis hemorrágica periportal en la periferia del lobulillo hepático. Se ha observado hemorragias periportales, lesiones isquémicas y depósito de fibrina. La hemorragia secundaria a estas lesiones puede causar rotura del hígado o extenderse por debajo de la cápsula hepática y originar un hematoma subcapsular. El daño hepático puede ir desde necrosis hepatocelular leve con alteraciones enzimáticas hasta elevación muy marcada de las enzimas, hematoma subcapsular y subsecuente ruptura hepática.

Cerebro. Desde hace mucho tiempo se conocen ciertas manifestaciones de la preeclampsia producidas en el sistema nervioso central, sobre todo las convulsiones de la eclampsia.

Otros signos de afección encefálica son los síntomas visuales.

Se conocen dos tipos definidos de trastorno cerebral, aunque similares consecutivos a las hemorragias francas por rotura arterial a causa de hipertensión grave. Pueden aparecer en cualquier mujer que padezca hipertensión gestacional y no es precisa preeclampsia para que se desarrollen.

Existen otras lesiones, demostrables en grado variable en caso de preeclampsia pero tal vez invariables en la eclampsia, más diseminadas pero rara vez mortales. Los trastornos cerebrales principales son edema, hiperemia, anemia focal, trombosis y hemorragia; también se puede presentar vasculopatía con daño vascular, necrosis fibrinoide, daño isquémico y microinfartos.

Desprendimiento de retina. El desprendimiento de retina puede alterar la visión, aunque suele ser unilateral y rara vez provoca pérdida visual completa, como la observada en mujeres con ceguera cortical. Casi nunca se indica el tratamiento quirúrgico en estos casos; el pronóstico es bueno y por lo regular la visión se normaliza en un lapso de una semana. Puede ocurrir edema cerebral en los casos más graves; son factores de primera importancia la obnubilación y la confusión con síntomas fluctuantes. En unos cuantos casos sobreviene el coma franco.

COMPLICACIONES FETALES.

Las principales complicaciones están dadas por el desprendimiento prematuro de placenta, perfusión inadecuada de la placenta o embarazo pretérmino. La tasa de complicaciones fetales se correlaciona con el grado de severidad de la preeclampsia y es mucho mayor que la que se observa en pacientes hipertensas crónicas con elevaciones de la TA similares(42). Se ha demostrado que la mortalidad fetal se asocia con la elevación de la TA así como con el grado de proteinuria(43). Los fetos de pacientes con preeclampsia generalmente cursan con restricción del crecimiento intrauterino, naciendo pequeños para la edad gestacional. Esto es resultado de hipoperfusión de la placenta por la disminución en el volumen intravascular y pobre crecimiento placentario. El flujo placentario disminuye 2-3 veces en mujeres preeclámpicas comparadas con mujeres normales(44).

En fetos pretérmino cercanos a la inmadurez tienen complicaciones como distress respiratorio, enfermedad pulmonar crónica, hemorragia intraventricular, parálisis cerebral, sepsis, enterocolitis necrotizante y falta de medro.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La preeclampsia es una causa muy importante de morbilidad y mortalidad fetal y materna en todo el mundo y un problema de salud en nuestro país. No se ha dilucidado una causa específica que origine la preeclampsia. El antecedente familiar de hipertensión crónica es un factor de riesgo ya conocido. ¿Existe la posibilidad de que este antecedente implique una mayor severidad en la presentación de la preeclampsia en mujeres primigestas; entendiéndose por esto el hecho de que se presente a una edad gestacional más temprana?

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

No se han realizado en México reportes que demuestren la relación entre el antecedente familiar de hipertensión arterial crónica y la presentación de preeclampsia severa a una edad gestacional más temprana.

JUSTIFICACION

No existe información con respecto al riesgo que corre una paciente primigesta que desarrolla preeclampsia severa con respecto a que el embarazo se interrumpa antes de la semana 28 de gestación.

OBJETIVO

Determinar el riesgo relativo que presenta una paciente primigesta con preeclampsia severa de que el desenlace de su embarazo suceda antes de la semana 28 de gestación.

HIPOTESIS

El antecedente familiar en línea directa de hipertensión arterial sistémica crónica condiciona en pacientes con preeclampsia severa un mayor riesgo de que su embarazo se interrumpa antes de la semana 28.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional

Retrospectivo

Casos y Controles

MATERIAL Y METODOS

Pacientes del Instituto Nacional de Perinatología con diagnóstico de preeclampsia severa, eclampsia o Sx de HELLP que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Adulto por este motivo del año 2001-2003. Se emplearon casos y controles pareados por edad, paridad y condiciones de salud similares. Los criterios de inclusión para los casos fueron mujeres embarazadas sin patología de base, primigestas, con diagnóstico de preeclampsia severa, eclampsia o Sx de HELLP con antecedente familiar de hipertensión arterial sistémica crónica. Los criterios de inclusión para los controles fueron mujeres embarazadas sin patología de base, primigestas con diagnóstico de preeclampsia severa, eclampsia o Sx de HELLP sin antecedente familiar de hipertensión arterial sistémica crónica. Los criterios de exclusión incluyeron: Patología de base materna como hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus 1 o 2, enfermedades autoinmunes, patología renal, epilepsia en tratamiento, multiparidad. La variable predictora fue dicotómica (presencia o ausencia de antecedente familiar de hipertensión arterial sistémica crónica) y la variable de desenlace fue dicotómica de igual manera (la interrupción del embarazo antes o después de la semana 28 de gestación). Se eligió esa edad gestacional ya que por debajo de la semana 28 de gestación el pronóstico fetal es muy reservado por su cercanía a la inmadurez, porque la aplicación de esquemas de maduración pulmonar no tienen un beneficio comprobado y porque implica una alteración en las posibilidades de obtención de un nuevo embarazo ante la

realización de una cesárea corporal con la finalidad de “optimizar” las posibilidades fetales.

Se analizaron los resultados con una tabla de 2X2 para determinar el riesgo relativo.

RESULTADOS

Se reunió 45 pacientes consideradas casos (primigestas con Dx de EHIE SEVERA, SX DE HELLP O ECLAMPSIA, con antecedente familiar de HASC materna) y 116 pacientes consideradas control (primigestas con Dx de EHIE SEVERA, SX DE HELLP O ECLAMPSIA, sin antecedente familiar de HASC materna). El promedio de edad en los casos fue de 26.2 con un mínimo de 14 y un máximo de 43 años; en los controles el promedio de edad fue de 24.6 años con un mínimo de 14 y un máximo de 42 años.

Entre los casos hubo 8 pacientes cuyo embarazo fue interrumpido antes de la semana 28 (17.8%) mientras que el restante 82.2% la interrupción se llevó a cabo posterior a esa edad gestacional. Entre los controles hubo 6 pacientes cuyo embarazo fue interrumpido antes de la semana 28 (5.17%), mientras que el restante 94.83% finalizó su embarazo posterior a esa edad gestacional.

En la siguiente tabla de 2X2 se realiza el cálculo del riesgo relativo:

	< 28 SDG	>=28 SDG
ANT HASC	8	37
SIN ANT HASC	6	110

$$RR= a(d)/b(c)=8 (110)/37(6) = 3.96$$

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

Se determinó que existe un riesgo relativo de 3.96 en pacientes con preeclampsia severa con antecedente materno de HASC de que su embarazo se interrumpa antes de la semana 28 con respecto a los controles.

BIBLIOGRAFIA.

1. CUNNINGAM FG, Lindheimer MD, Hipertensión in pregnancy, NEJM, 1992; 326:927-932
2. VARIOUS, Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, Am J Obstet Gynecol, 183,2000
3. MACKAY AP, Berg CJ, Atrash HK, Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia, Obstet Gynecol, 97, 2001
4. VARIOUS, Hypertension in pregnancy, American College of Obstetricians and Gynecologists, Technical Bulletin No. 219, Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists, Int J Gynaecol Obstet, 56, 1996
5. GAROVIC VD, Hypertension in pregnancy: diagnosis and treatment, Mayo Clin Proc, 7, 2000
6. SAFTLAS AF, Olson DR, et al., Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. Am J Obstet Gynecol, 1990, 163:460- 465.
7. LINDHEIMER MD, Hipertensión in pregnancy, Hipertensión 1993;22:127-137.
8. CERON-MIRELES P, et al., Risk factors for preeclampsia/eclampsia among working women in Mexico City, Pediatric and Perinatal Epidemiology, 2001, 15:40-46.
9. HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY, In: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant WF eds, Williams Obstetrics, 20th ed, Stanford, Appleton & Lange, 1997:693-744.

10. PREECLAMPSIA, ECLAMPSIA Y OTROS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO, en BENSON RC, Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos, 3ª ed, México, 1990
11. KAUNITZ AM, et al, Causes of Maternal Mortality in the United States, Obstet Gynecol, 65, 1985
12. VARIOUS, The Collaborative perinatal study of the National Institute of Neurological Diseases and Stroke. The women and their pregnancies, Washington DC: US Department of Health, Education and Welfare, 1972; DHEW publication 73-379.
13. CHESLEY LC, History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia, Clin Obstet Gynecol, 1984, 27:801-820
14. ESKENAZI B, Fenster L, Sidney S, A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia, JAMA, 1991, 165: 237-241
15. LI DK, Wi S, Changing paternity and the risk of preeclampsia in the subsequent pregnancy, Am J Epidemiol, 2000, 151: 57-62
16. TRUPIN LS, et al., Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparas, Epidemiology, 1996; 7:240-44
17. SKJAERVEN RS, Wilcox AJ, Lie RT, The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia, NEJM, 2002, 346:33-8
18. COONROD DV, et al., Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: A population-based cohort study. Obstet Gynecol, 1995; 85: 645-650.
19. REY E, Courtotier A, The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol, 1994, 171: 410-16

20. CHESLEY LC, Annitto JE, Cosgrove RA, The familial factor in toxemia of pregnancy, *Obstet Gynecol*, 32, 1968
21. COOPER DW, Liston WA, Genetic control of severe preeclampsia, *J Med Genet*, 16, 1979

22. SUTHERLAND A, et al, Genetic and familial predisposition to eclampsia and preeclampsia in a defined population, *Br J Obstet Gynaecol*, 97, 1990

23. ARNGRIMSSON R, et al, Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population, *Br J Obstet Gynaecol*, 97, 1990

24. MOGREN I, et al, Familial occurrence of preeclampsia, *Epidemiology*, 10, 1999

25. THORNTON JC, Onwude JL, Preeclampsia, discordance among identical twins, *Br Med J*, 303, 1991

26. O'SHAUGHNESSY KM, et al, Identification of monozygotic twins that are concordant for preeclampsia, *Am J Obstet Gynecol*, 182, 2000

27. GAILLARD-SAÁNCHEZ I, Mattei M. G; Clauser E; Corvol P. Assignment by in situ hybridization of the angiotensinogen gene to chromosome band 1q4, the same region as renin gene. *Hum. Gent.* 1990;84:341-343

28. NAKAJIMA T, Jorde LB, Ishigami T. Nucleotide diversity and haplotype structure of the human angiotensinogen gene in two population. *Am J Hum Genet* 2002;70:108-123.

29. LYALL F, Bulmer JN, Kelly H. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation, the role of nitric oxide. *Am J Pathol* 1999;154:1105-1114

30. KUPFERMINC MJ, Eldor A, Steinman N. Increased frequency of genetic of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340.9-13

31. FROSST P; Blom H. J; Milos R; Goyette P; Sheppard C; Matthews R.G. et.al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methyltetrahydrofolate reductase. *Nature Genet.* 1995;10:111-113
32. CHRISTENSEN B, Arbour L., Tran P., Leclerc D., Sabbaghian N., Platt R. Genetic polymorphism in MTHFR and Methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am J. Med. Genet.* 1999;84:151-157
33. CLARKE R, Lowering blood homocysteine with acid based supplements: metaanalysis of randomised trials. *BMJ* 1998;316:894-8
34. BECKMAN DR, Hoganson G., Berlow S., Gilbert E.F, Pathological findings in 5-10 MTHFR deficiency. *Birth defects* 1997;23:47-64
35. ASHFIELD-WATT P, Pullin C, Whiting J, Clarke Z, Moat S, Bur M, et al. MTHFR 677 C-T genotype modulates homocysteine responses to folic acid rich diet or low-dose folic acid supplement. *Am J Clin Nutr* 2002;76:180-6
36. BLOOMENTHAL D, Dadelszen P, Liston R, Magee L, Tsang P. The effect of factor V Leiden carriage on maternal and fetal health. *CMAJ* 2002;167:48-54
37. WALRAVEN C, Mamdani M, Cohn A, Katib Y, Walker M, Rodger M. Risk of subsequent thromboembolism for patients with preeclampsia. *BMJ* 2003; 326:791-2
38. BLOOMENTHAL D, Delisle M, Tessier F, Tsang P. Obstetric implication of factor V Leiden Mutation. *Am J. Perinatol.* 2002;19:37-45
39. KALAFATIS M, Beck D, Mann K. Structural requirements for expression of factor Va Activity. *Journal of Biol Chem.* 2003;278:3350-61
40. KALAFATIS M, Mann K. The role of membrane in inactivation of factor Va. *Journal of Biol Chem.* 2001;276:18614-23

41. BRENNER B, Lanir N., Thaler I. HELLP Syndrome associated with factor V mutation. *Brit J. Haemat.* 1996;97:263-264
42. FERRAZZANI S, et al., Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension, *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 162: 366-371
43. FRIEDMAN EA, Neff FK, Hypertension-hypotension in pregnancy. Correlation with fetal outcome, *JAMA*, 1978, 239: 2249-51
44. ASSALI NS, et al., Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism, *Am J Obstet Gynecol*, 1953, 66:248-253
45. BROWNE JCM, Veall N, The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women, *J Obstet Gynecol Br Emp*, 1953, 60:141-147