

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

CONTRIBUCION PATERNA AL DESARROLLO DE LA PREECLAMPSIA.

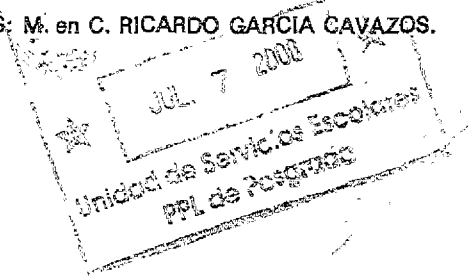
T E S I S

PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE: ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL PRESENTA: ALBERTO JOSE CACACE PIACENTINI

DIRECTOR DEL CURSO: DRA. MARIA TERESITA LEIS MARQUEZ.

TUTOR DE TESIS: M. en C. RICARDO GARCIA CAVAZOS.

MEXICO, D. F.



200



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.

CONTRIBUCIÓN PATERNA
AL DESARROLLO DE LA
PREECLAMPSIA.

Por

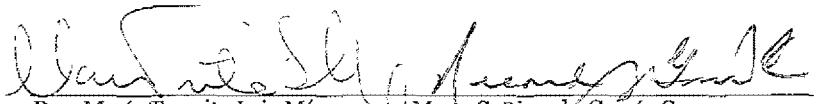
Alberto José Cacace Piacentini

Tesis entregada como parte de los
requerimientos para la obtención de

Título de Especialista en Medicina
Materno Fetal

Universidad Nacional Autónoma de
México.

2000



Dra. María Teresita Leis Márquez. M. en C. Ricardo García Cavazos.
Director del Curso Tutor de Tesis.

Universidad Nacional Autónoma de México.

Tema

CONTRIBUCIÓN PATERNA AL DESARROLLO
DE LA PREECLAMPSIA

POR ALBERTO JOSÉ CACACE PIACENTINI.

Trabajo protocolario para una prueba piloto que intenta identificar el grado de contribución paterna al desarrollo de la preeclampsia, con base a los hallazgos proporcionados por el interrogatorio de las pacientes y el empleo de un cuestionario.

AGRADECIMIENTOS

Deseo dar las gracias a Dios, por darme todo lo que una persona puede desear.

Además quiero expresar mi agradecimiento más sincero a mi esposa Amanda y mi hija Amanda Clara, ya que sin ellas mi principal proyecto, que es mi familia no sería posible.

A mis padres, quienes son el mejor ejemplo que puedo tener.

A mis padres políticos, Tomás y Josefina, por brindarme su apoyo incondicional y la confianza depositada en mi persona.

A mis hermanas y hermanos, Lizza y Fernando, Raquel y Cayo Antonio, María de Fátima, Gladys y Hugo, Rossana y Gil, por su cariño de siempre.

A mis maestros del curso, por la paciencia, dedicación y entrega en su deseo de enseñarnos a aprender.

TABLA DE CONTENIDO.

Resumen del estudio.....	2
Introducción	5
Capítulo I: Marco teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	16
Justificación.....	17
Capítulo II: Metodología.....	19
Pregunta de investigación	19
Hipótesis	19
Objetivos	20
Operacionalización de las variables.....	20
Muestreo.....	23
Criterios de Inclusión y de no Inclusión.....	23
Diseño.....	23
Análisis estadístico.....	24
Descripción general del estudio.....	24
Aspectos éticos.....	25
Consentimiento informado.....	25
Capítulo III: Resultados.....	27
Capítulo IV: Discusión.....	32
Capítulo V: Conclusiones.....	36
Bibliografía.....	38
Anexo I: Hoja de recolección de datos.....	44
Anexo II: Carta de consentimiento informado.....	46

Resumen del estudio.

El objetivo del presente estudio fue realizar un estudio piloto para intentar medir la contribución paterna al desarrollo de la preeclampsia. Para dicho objetivo, cuantificamos el número de pacientes primigestas con y sin antecedentes familiares de preeclampsia en el esposo y cuantificar el número de pacientes que desarrollan preeclampsia en ambos grupos.

Se realiza un estudio transversal, en el que se identifica a pacientes primigestas que han desarrollado o no preeclampsia, desde la preeclampsia leve hasta el síndrome de HELLP. En estas se investigan antecedentes familiares de preeclampsia en la madre de sus esposos.

Debido a que no se cuenta con un registro nacional de la enfermedad, se selecciona solamente a aquellas pacientes cuyas madres y suegras estén vivas, intentando mejorar la eficacia del instrumento de medición de la variable independiente y obtener información lo más fidedigna posible.

Las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, fueron captadas al momento de la resolución del embarazo, para poder clasificar a las pacientes adecuadamente. En ese momento se aplicó el cuestionario (Anexo I), en el cual se registraron los datos de la paciente, presencia de antecedentes de toxemia en la madre, hermanas, suegras y cuñadas, a partir de estos, se confeccionó un árbol genealógico, datos clínicos que llevaron al diagnóstico de preeclampsia,[proteinuria, presión arterial, edema, datos de Síndrome de HELLP(hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, trombocitopenia), convulsiones] y los datos de la resolución del embarazo y del recién nacido.

De Marzo de 1999 a Enero del 2000, se estudian 51 pacientes como grupo piloto y que cumplieron con los criterios de inclusión. En 15 de estas se realizó el diagnóstico de preeclampsia, siendo en 9 leve y en las 6 restantes severa. No hubo pacientes con diagnósticos de inminencia de eclampsia, eclampsia o síndrome de HELLP.

De las 15 pacientes con preeclampsia, se pudo constatar antecedente de preeclampsia en la suegra de una paciente, mientras que

en el grupo de pacientes que no desarrollaron preeclampsia, dicho antecedente fue negativo en todas. No se pudo calcular el OR en el estudio, debido a que una de las casillas del cuadro de doble entrada tenía un valor de “cero”. Sin embargo, al aplicar la prueba exacta de Fisher para el análisis de significancia estadística, el resultado de $p = 0.29$ ($p > 0.05$). Por lo tanto, no se puede rechazar la hipótesis nula, ya que la diferencia encontrada no fue estadísticamente significativa.

Introducción.

La preeclampsia constituye uno de los procesos patológicos más graves de la mujer durante el embarazo y el puerperio, por la morbi-mortalidad asociadas a esta. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de los investigadores para intentar develar su patogenia, esta continua siendo un misterio.

De las teorías postuladas para explicar el origen de esta enfermedad, nos parece que la presencia de evidencias en la literatura consultada respecto a un trasfondo genético en la misma, constituye una de las hipótesis de estudio más atractivas. Así mismo, con base en la misma literatura, se reportan datos que soportan la posibilidad de la contribución del genoma paterno en el desarrollo de la preeclampsia, sin embargo, existe poca literatura al respecto.

Es por esto que nos propusimos investigar esta área del conocimiento, para intentar aportar algunos datos más a la gran cantidad de información con que se cuenta. Respecto a la participación de la genética en la preeclampsia, se realiza un estudio piloto en el que, por los

datos recogidos por medio del interrogatorio de las pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología(INPer), se investigan antecedentes de preeclampsia en las suegras de estas, intentando determinar la posibilidad de la contribución del genoma paterno al desarrollo de preeclampsia en las pacientes entrevistadas.

Se han postulado varias teorías con respecto a la etiología, entre las que destacan la *teoría celular*, que se refiere a una migración insuficiente de las células de Langhan's a las arteriolas espirales del endometrio y miometrio y modificar la vasculatura. La *teoría inmunológica* postula el desarrollo de la enfermedad en base a la falta de reconocimiento por parte de la madre de antígenos feto-placentarios, lo que desencadenaría una reacción antígeno- anticuerpo, ² la *teoría nutricional* en la que la enfermedad se produciría por carencia de algún nutriente específico y la *teoría genética*, en la que este padecimiento sería consecuencia de genopatías, asociado a patrones de herencia determinados por la ubicación del gen mutado y las características de la expresión del mismo.¹

A fines del siglo XIX, se emiten publicaciones de observaciones clínicas sobre la mayor frecuencia de casos de preeclampsia en determinadas familias. ³ Estas observaciones han dado pie a la teoría de la transmisión genética de esta entidad. Se han encontrado evidencias, a partir de estudios de casos y controles, basados en expedientes médicos de hospitales, que presentan consistentemente una mayor prevalencia de preeclampsia en las mujeres de algunas familias con relación a grupos

Se han postulado varias teorías con respecto a la etiología, entre las que destacan la *teoría celular*, que se refiere a una migración insuficiente de las células de Langhan's a las arteriolas espirales del endometrio y miometrio y modificar la vasculatura. La *teoría inmunológica* postula el desarrollo de la enfermedad en base a la falta de reconocimiento por parte de la madre de antígenos feto-placentarios, lo que desencadenaría una reacción antígeno- anticuerpo, ² la *teoría nutricional* en la que la enfermedad se produciría por carencia de algún nutriente específico y la *teoría genética*, en la que este padecimiento sería consecuencia de genopatías, asociado a patrones de herencia determinados por la ubicación del gen mutado y las características de la expresión del mismo.¹

A fines del siglo XIX, se emiten publicaciones de observaciones clínicas sobre la mayor frecuencia de casos de preeclampsia en determinadas familias. ³ Estas observaciones han dado pie a la teoría de la transmisión genética de esta entidad. Se han encontrado evidencias, a partir de estudios de casos y controles, basados en expedientes médicos de hospitales, que presentan consistentemente una mayor prevalencia de preeclampsia en las mujeres de algunas familias con relación a grupos

control, como serían otras pacientes atendidas en el mismo hospital, en el mismo periodo de estudio o suegras y cuñadas de pacientes con este padecimiento y sus madres, lo que lleva a postular una transmisión familiar de este padecimiento, posiblemente por mecanismos genéticos no determinados. Sobre la base de estos estudios realizados a partir de la metodología previamente citada, se encontró que la incidencia de preeclampsia leve en pacientes con antecedentes familiares de preeclampsia es de 10.1 % y en aquellas mujeres que no tenían dicho antecedente es de 4.4 %, mientras que la incidencia de preeclampsia severa es de 15.9 % y el 4.4 % respectivamente.⁴ Además, la incidencia de eclampsia se reporta con una incidencia del 2.5 % y 1 % en pacientes con y sin antecedentes familiares de preeclampsia, respectivamente.⁵

Existen algunos puntos cuestionables sobre los estudios iniciales sobre los aspectos genéticos de la preeclampsia, como por ejemplo el desconocimiento del patrón de herencia que se está investigando lo que condiciona que estos esfuerzos se hicieran sin orden y a ciegas y la exclusión de los esposos de las investigaciones, excluyendo el genotipo responsable de la organización y el crecimiento de la placenta, siendo esta

el principal órgano responsable de las alteraciones que caracterizan a esta patología.

El análisis del patrón de herencia representa un verdadero problema, difícil de abordar, debido a que probablemente no exista un único marcador del gen o genes responsables. La falta de expresión del fenotipo en hombres y en mujeres que no llegan a embarazarse representa una limitación para estudiar sus patrones de herencia.^{6, 7, 8, 9}

El patrón de comportamiento de la toxemia es incierto, aunque generalmente se presenta una sola vez y preferentemente en el primer embarazo, por lo que solamente uno de los hijos es estudiado.^{6, 7, 8} Por otra parte, se ha observado que la frecuencia de eclampsia es mayor en las hijas que han nacido de un embarazo en el que se desarrolló esta en la madre.⁹ Se ha reportado también una mayor incidencia de preeclampsia y eclampsia en los embarazos subsecuentes de mujeres que habían desarrollado preeclampsia en el primer embarazo, así como mayor incidencia de hipertensión arterial crónica en estas pacientes en comparación a pacientes que no habían presentado dicho padecimiento

en la primera gesta.¹⁰ Si el genotipo fetal favorece la susceptibilidad a la preeclampsia, aquellas mujeres nacidas de un embarazo en el cual se desarrolló eclampsia tienen más probabilidades de tener el genotipo que predisponga a su aparición, en relación con sus hermanas. Una teoría con relación a este punto postula que la mayor parte de los casos de preeclampsia estarían determinados por el genotipo materno, pero si esta condición progresará a una eclampsia, o por los tratamientos actuales a una preeclampsia severa, una contribución adicional del genotipo fetal resultaría necesaria.^{6, 7} Además se ha observado una menor proporción de varones nacidos de mujeres con antecedentes familiares de preeclampsia.¹¹

La incidencia de la enfermedad sería calculada más adecuadamente por su ocurrencia en el primer embarazo.¹⁴ Una posible desventaja de este modelo de estudio se encuentra en la asociación entre preeclampsia y pérdidas precoces del embarazo,⁷ lo que dificultaría el estudio del modelo citado.

En un estudio llevado a cabo sobre el desarrollo de preeclampsia entre gemelas homocigotas en su primer embarazo llevado a término se encontró que no hubo concordancia entre la afectación de ambas hermanas en esa primera gesta ¹².

Estudios sobre patrones de herencia mendelianos que mejor se corresponderían con los hallazgos en los árboles genealógicos estudiados, sugieren que el estado homocigoto para un solo gen recesivo en el feto sería el que presenta la mejor hipótesis de trabajo, ^{13, 14} aunque estas aseveraciones no son compartidas por otros investigadores, quienes sostienen la presencia de un modelo con patrón de herencia dominante con penetrancia incompleta. La herencia multifactorial no pueden desecharse por completo. ^{4, 5, 15}

También se han realizado estudios con respecto a mutaciones puntuales de cromosomas en los que se codifican la producción de sustancias vasoactivas, encontrándose a partir de estos, una relación entre mutaciones en el gen que codifica la producción de óxido nítrico y la disminución de sus niveles en pacientes con preeclampsia; ¹⁶ no se

encontró correlación entre mutaciones en el gen que codifica la producción de renina y el desarrollo de preeclampsia. ¹⁷

La preeclampsia es una enfermedad exclusiva del embarazo, parto y puerperio, siendo la placenta el órgano de relación de estos estados fisiológicos, por lo que es una candidata razonable para explicar la fisiopatología de este padecimiento. Desgraciadamente las investigaciones para definir la fisiopatología de la entidad se concentran en estrategias útiles en el entendimiento de la hipertensión, por ser la manifestación que se correlaciona mejor con la severidad del padecimiento. ¹⁸

Existe evidencia muy importante a favor de que el desarrollo de la placenta, por imprinting genómico, estaría regulado por los genes paternos. El imprinting genómico es la expresión diferencial de los genes dependiendo del origen parental de los mismos. La expresión de los mismos se encontraría regulada por medio del estado de metilación o no de los genes. ¹⁸⁻²³ En el artículo de revisión de Graves J A M(1998), se implicaría a la pérdida del imprinting materno como responsable de la

expresión de la preeclampsia, dejando de lado la expresión o no de genes paternos como responsables del desarrollo de esta patología. ¹⁸

Para un adecuado estudio de los patrones de herencia de la preeclampsia, pensamos que se deben evaluar los componentes de la pareja, porque es en la unión del genotipo materno y el paterno que se desarrolla la enfermedad. Más aun, se deben de tomar como muestra a aquellos pacientes de embarazos que cursaron con preeclampsia severa o eclampsia, debido a que son estos los que presentarían las características genotípicas que desencadenarían la enfermedad.

La investigación sobre la contribución paterna al desarrollo de la preeclampsia es una línea en la que existen pocas publicaciones hasta el momento. Lie , en 1998, reporta un estudio de casos y controles, basado en los registros de nacimientos de Noruega, que reporta un odds ratio de 1.8(IC 95% 1.2-2.6), en casos de pacientes sin preeclampsia en su primer embarazo, con relación a un segundo embarazo de padre diferente, en el que este había presentado un embarazo previo con preeclampsia. ²⁴ Se han investigado patrones de herencia mitocondrial-materna, pero este

patrón de herencia difícilmente podría explicar el mecanismo de presentación, lo que apoya aún más la contribución paterna al desarrollo de la preeclampsia. ^{24, 25}

La identificación de los patrones de herencia de la preeclampsia, nos conducirá a nuevos caminos en la identificación más rápida del defecto genético en la preeclampsia, lo que abrirá la posibilidad de estudiar a las mujeres susceptibles y ofrecerles, en un futuro, profilaxis o terapia. ^{4, 9, 25, 26}

Planteamiento del problema.

El estudio intenta evaluar el tamaño del efecto, o sea cuantificar la diferencia en el riesgo de presentación de preeclampsia en pacientes primigestas con antecedentes de preeclampsia en la madre del esposo con relación a aquellas sin dicho antecedente.

Este estudio servirá de base para la realización de proyectos más importantes, cuyos objetivos sean la evaluación del riesgo de desarrollar preeclampsia en las pacientes con antecedentes familiares paternos positivos. De corroborarse esta hipótesis, se incluirían a los esposos de las pacientes con preeclampsia en estudios subsecuentes para la identificación de la o las mutaciones específicas de los genes paternos probablemente responsables del desarrollo de esta entidad patológica.

Justificación.

La preeclampsia es una de las patologías que complica el embarazo, parto y puerperio más graves que se conocen actualmente. Se han realizado varios estudios que intentan tanto definir el patrón de herencia como identificar mutaciones en genes responsables de la codificación de péptidos de importancia en la homeostasis de la vasculatura arterial y del tono de los mismos.

La identificación de los patrones de herencia de la preeclampsia, probablemente conduciría a la identificación más rápida de la alteración genética, lo que abriría la posibilidad de estudiar a las mujeres susceptibles o portadoras así como su relación con la pareja y ofrecerles, en un futuro, profilaxis o terapia.

Esperamos demostrar que el riesgo de presentar preeclampsia en pacientes primigestas con antecedentes de preeclampsia en la madre del esposo, es mayor con relación a aquellas sin dicho antecedente.

Este estudio es relativamente fácil de realizar, puesto que no implica el empleo de recursos tecnológicos costosos ni de técnicas sofisticadas en su desarrollo.

Capítulo II.

Metodología.

Pregunta de investigación.

¿Es más frecuente el antecedente de preeclampsia en las suegras de las pacientes primigestas que desarrollan preeclampsia en comparación con aquellas pacientes que no presentan este antecedente?

Hipótesis.

Las pacientes primigestas que desarrollan preeclampsia atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología(INPer) tienen mayor probabilidad de tener antecedente de preeclampsia en las suegras, con respecto a aquellas pacientes que no desarrollan esta enfermedad.

Hipótesis nula.

La probabilidad de que las pacientes primigestas con preeclampsia, atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), entre Marzo de 1999 y Enero del 2000, presenten antecedente

de preeclampsia en las suegras es igual a la de aquellas pacientes que no desarrollan esta enfermedad.

Hipótesis alternativa.

La probabilidad de que las pacientes primigestas con preeclampsia, atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), entre Marzo de 1999 y Enero del 2000, presenten antecedente de preeclampsia en las suegras es mayor a la de aquellas pacientes que no desarrollan esta enfermedad.

Objetivo.

Cuantificar el número de pacientes con y sin antecedentes de preeclampsia en las suegras de las pacientes primigestas con y sin preeclampsia.

Operacionalización de las variables.

⇒ Definición conceptual.

Variable independiente: Antecedente de preeclampsia en la madre del esposo de la paciente.

Variable dependiente: Preeclampsia en el embarazo actual.

⇒ Definición operacional.

Variable independiente: Se definirá la presencia de antecedente de preeclampsia a todas aquellas madres de los esposos de las pacientes que hayan respondido de manera afirmativa a las preguntas que aparecen en el Anexo I, con respecto a antecedentes de preeclampsia, considerando las respuestas más informativas respecto a dicho antecedente, las cuatro últimas. Se definirá ausencia de este antecedente ante respuestas negativas a todas las preguntas con respecto a dichos antecedentes.

Variable dependiente: Se definirá la presencia de preeclampsia durante el embarazo en estudio cuando se encuentre una elevación de la presión arterial (PA) diastólica ≥ 15 mm Hg y de PA sistólica ≥ 30 mm Hg, a partir de una medición temprana en el embarazo, o una determinación de PA de 140/90 mm Hg después de las 20 semanas de embarazo, proteinuria de > 30 mgr/dl por Labstix y edema. Esta se definirá como severa si las cifras de PA diastólica se encuentran por encima de 110 mm Hg. Se define la inminencia de eclampsia cuando al cuadro clínico de la preeclampsia se agregan dolor en barra en epigastrio, hiperreflexia, alteraciones visuales o del estado de conciencia. Así mismo, se definirá la presencia de eclampsia cuando al

cuadro descripto se agrega la presencia de convulsiones tónico clónicas generalizadas o estado de coma. Se define la presencia del síndrome de HELLP en los casos en los que a una paciente con preeclampsia severa presente recuento de plaquetas $< 100000 / \text{mm}^3$, diagnóstico de hemólisis por la presencia en un frotis de sangre periférica de esquistocitos, bilirrubina sérica $> 0 = 1,2 \text{ mgr/dl}$ y la presencia de elevación de las transaminasas hepáticas y la LDH.

⇒ Tipos de variable.

Variable independiente: Se trata de una variable categórica, en la que se mide la presencia o no de antecedente de preeclampsia en la madre del miembro masculino de la pareja.

Variable dependiente: Se trata de una variable categórica, en la que se mide el desarrollo o no de preeclampsia.

⇒ Escala de medición.

Variable independiente: Se realizará de manera dicotómica, como presente o ausente.

Variable dependiente: Se realizará de manera dicotómica, como presente o ausente.

Muestreo.

Se realizará un muestreo no probabilístico, accidental, consecutivo de las pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión.

- ⇒ Mujeres primigestas.
- ⇒ Madres de la paciente y de su pareja vivas.
- ⇒ Embarazo único.

Criterios de No Inclusión.

- ⇒ Antecedentes familiares de preeclampsia en la paciente.
- ⇒ Pacientes conocidas portadoras de:
- ⇒ Estados hipertensivos del embarazo diferentes a preeclampsia.
- ⇒ Enfermedades autoinmunes.
- ⇒ Enfermedad renal.
- ⇒ Enfermedades hepáticas.
- ⇒ Trastornos hematológicos.

Diseño.

Se trata de un estudio transversal, en el que con el sustento que se presenta en el marco teórico se puede demostrar una relación de

dependencia entre las variables en estudio. Por lo tanto, se definió como variable independiente al antecedente de preeclampsia en la madre del esposo de la paciente y como variable dependiente el desarrollo de preeclampsia en el embarazo actual.

Análisis estadístico.

Para las variables en estudio, ambas cualitativas, se aplicó la prueba exacta de Fisher. Se utilizó odds ratio(O R) como determinación indirecta de riesgo y se expresó como O R (Intervalo de confianza del 95%).

Descripción general del estudio.

Las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, fueron captadas al momento de la resolución del embarazo, en Pisos de Internación, se les entregó el texto informativo (Anexo II) sobre el proyecto y se les explicó los datos fundamentales del estudio. A las pacientes que accedieron a ingresar al estudio, se les aplicó un cuestionario (Anexo I), en el cual se registraron los datos de la paciente, presencia de antecedentes familiares de preeclampsia en familiares de primer orden, como madre, hermanas, suegras y cuñadas (si la

paciente no conocía alguno de los datos del interrogatorio, se les solicitó a estas un número de teléfono en el cual fueron contactadas para obtener así los datos faltantes), a partir de estos, se confeccionó un árbol genealógico, una sección donde se registraron los datos clínicos que llevaron al diagnóstico de preeclampsia [proteinuria, presión arterial, edema, datos de Síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, trombocitopenia), convulsiones] y los datos de la resolución del embarazo, del recién nacido y la evolución de la madre hasta el alta.

Aspectos éticos.

Tanto las pacientes como sus recién nacidos no corrieron riesgos físicos, debido a que no se requirió la realización de procedimientos invasivos durante su desarrollo. Se protegió la intimidad de la paciente así como la confidencialidad de los datos que aportó para el estudio.

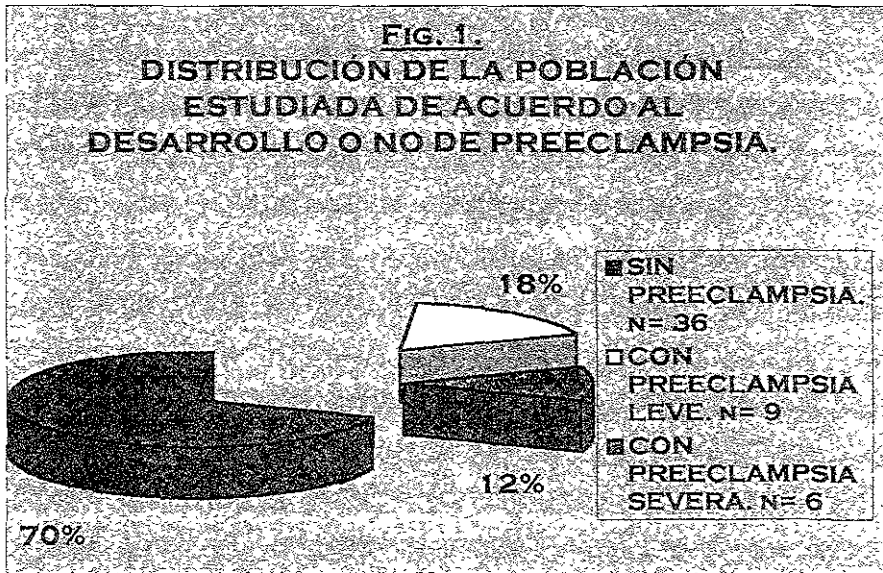
Consentimiento informado.

A todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que fueron captadas después de la resolución de su embarazo, se les entregó el texto informativo (Anexo II) sobre el

Capítulo III.

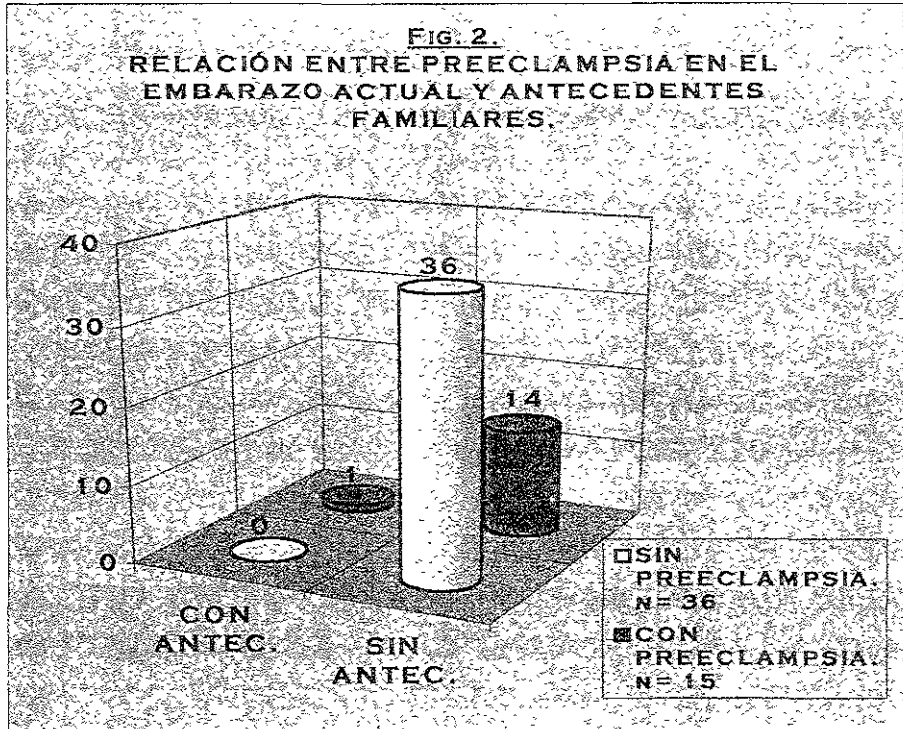
Resultados.

De Marzo de 1999 a Enero del 2000, se ingresaron al estudio piloto a 51 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. En 15 pacientes se realizó el diagnóstico de preeclampsia, en 9 fue leve y en las 6 restantes severa, de acuerdo a los criterios del American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG)(Fig. 1). No hubo pacientes con diagnósticos de inminencia de eclampsia, eclampsia o síndrome de



HELLP.

De las 15 pacientes con preeclampsia, solo una se pudo relacionar con el antecedente de preeclampsia en la suegra, mientras que en el



grupo de pacientes que no desarrollaron preeclampsia, dicho antecedente fue negativo en todas (Fig. 2). No se pudo calcular el OR en el estudio, debido a que una de las casillas del cuadro de doble entrada tenía un valor de "cero". Sin embargo, al aplicar la prueba exacta de Fisher para el análisis de significancia estadística, el resultado de $p = 0.29 (p > 0.05)$. Por lo tanto, no se puede rechazar la hipótesis nula, ya que la diferencia encontrada no fue estadísticamente significativa.

La vía de resolución del embarazo en el grupo de pacientes sin preeclampsia fue de la siguiente forma: 8 eutocias, 3 distocias y 24 cesáreas. En las pacientes con preeclampsia la resolución del embarazo fue por vía abdominal en todas (Fig. 3).



No se encontraron diferencias significativas en los pesos de los recién nacidos entre los grupos con y sin preeclampsia (2823 ± 494 gr contra 2810 ± 799 gr).

La valoración por el método de Capurro la mediana fue de 39.1 en los recién nacidos de las pacientes sin preeclampsia, mientras que esta fue de 39.4 en el grupo de recién nacidos de madres con preeclampsia.

La valoración de Apgar al minuto presentó una moda de 8, con amplitud de la variación entre 4 y 9 en los recién nacidos de pacientes sin preeclampsia, mientras que en aquellos recién nacidos de madres con preeclampsia fue de 8 con amplitud de la variación entre 3 y 9.

La valoración de Apgar a los 5 minutos en los recién nacidos de madres sin preeclampsia presentó una moda de 9, con amplitud de la variación entre 6 y 9, y en los nacidos de madres con preeclampsia fue de 9 con amplitud de la variación entre 4-9.

La moda de la puntuación de Silverman-Anderson fue de 2 en los dos grupos, pero en el grupo de recién nacidos de madres sin preeclampsia la amplitud de la variación fue entre 0 y 4, mientras que en los recién nacidos de madres con preeclampsia fue entre 0 y 3.

Capítulo IV.

Discusión.

Como reportamos en el apartado de resultados, no pudimos establecer la estimación indirecta del riesgo por medio del OR y la prueba exacta de Fisher nos dio un valor de $p > 0.05$.

En la literatura consultada, no se encontró alguna publicación similar al estudio piloto que realizamos, por lo que la discusión presenta ausencia de un fuerte marco de referencia que oriente este inciso. A pesar de lo anterior, se hacen las siguientes consideraciones.

Probablemente por la muestra relativamente pequeña (51 pacientes en total), no conseguimos demostrar la una diferencia clínica ni estadísticamente significativa, incurriendo probablemente en un error tipo II. También se pudo deber a esto que en la realización del cuadro de doble entrada, obtuvimos una casilla con valor “cero”, lo que impidió que se pueda calcular la estimación indirecta del riesgo, por medio del OR.

A pesar de no haber podido demostrar significancia clínica ni estadística en nuestro estudio, nuestra postura respecto al estudio de los patrones de herencia de la preeclampsia es la misma. Pensamos que se deben evaluar los componentes de la pareja, porque es en la unión del genotipo materno y el paterno que se desarrolla la enfermedad.

Cabe resaltar que la falta de un registro nacional de preeclampsia en el que se encuentren consignados los nombres de las pacientes internadas en los hospitales públicos y privados, con los diagnósticos de ingreso y de egreso, hace difícil el investigar con certeza el antecedente de preeclampsia en la población estudiada. Por lo tanto, se puede criticar al estudio la debilidad en la medición de la variable predictora, con el instrumento que escogimos.

De todas maneras, intentamos optimizar la eficacia del mismo, incluyen en el estudio solamente a aquellas pacientes cuyas madres y suegras estuvieran vivas. Sin embargo, esto no garantiza del todo la fidelidad de los datos aportados, debido a que muchas mujeres desconocen si padecieron de alguna patología durante sus embarazos. Nosotros somos responsables en parte de esta situación, ya que no nos

Capítulo V.

Conclusiones.

- 1) No se pudo calcular la medición indirecta del riesgo por medio del OR, debido a la presencia de una casilla del cuadro de doble entrada con valor cero.
- 2) No se encontró una diferencia estadísticamente significativa con respecto al riesgo de desarrollar preeclampsia en pacientes con antecedentes de preeclampsia en la suegra de las pacientes en comparación a aquellas sin dicho antecedente (prueba exacta de Fisher valor de $p = 0.29$).
- 3) Es probable que por el tamaño de la muestra se haya cometido un error tipo II.
- 4) Proponemos la realización de una base de datos institucional y de ser posible nacional, para el registro de las afecciones obstétricas de las pacientes atendidas. Así mismo, proponemos la entrega al alta de un resumen por escrito de los diagnósticos de ingreso y de egreso a

BIBLIOGRAFÍA.

1. Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *Lancet*. 1993; 341: 1447-1451.
2. Redman CWG, Bodmer JG, Bodmer WF, Beilin LJ and Bonnar J. HLA Antigens in severe pre- eclampsia. *Lancet*. 1978; 397-399.
3. Chesley LC, Annito JE and Crosgrave RA. The Familial Factor in Toxemia of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1968; 32: 303-311.
4. Sutherland A, Cooper DW, Liston WA & MacGillivray I. The incidence of severe pre-eclampsia amongst mothers and mothers-in-law of pre-eclamptics and controls. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981; 88: 785-791.
5. Arngrímsson R, Björnsson S, Geirsson RT, Björnsson H, Walker JJ, Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined island population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97: 762-770.

outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155: 1011- 6.

11. Arngrímsson R, Walker JJ, Geirsson RT, Björnsson S. A low male/female sex ratio in offspring of women with a family history of pre- eclampsia and eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100: 496-497.
12. Thorton JG y Onwunde JL. Pre- eclampsia: discordance among identical twins. *BMJ.* 1991; 303: 1241-1242.
13. Hayward C, Livingstone J, Holloway S, Liston WA and Brock DJH. An Exclusion Map for Pre- eclampsia: Assuming Autosomal Recessive Inheritance. *Am J Hum Genet.* 1992; 50: 749-757.
14. Liston WA, Kilpatrick DC. Is genetic susceptibility to pre- eclampsia conferred by homozygosity for the same single recessive gene in mother and fetus? *Br J Obstet Gynaecol.* 1991; 98: 1079- 1086.

ANEXO I

Nº de expediente:

Fecha Ingreso.

DATOS DE FILIACIÓN

Apellidos y Nombres:

Edad:

Est. Civil:

Antecedentes familiares:

Edema de manos y cara:

Dolor de cabeza, zumbidos en los oídos:

Internación antes de la resolución del embarazo:

Convulsiones antes o durante el parto

Estado de coma:

Tuvo ataque:

Hipertensión en la segunda mitad del embarazo:

Elevación de la presión arterial al final del embarazo:

Medicamentos para la presión alta:

Certificado de diagnóstico de alta de preeclampsia:

ÁRBOL GENEALÓGICO.

(Investigar antecedentes familiares de preeclampsia en la pareja)

DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA:

LEVE SEVERA

EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO:..... .. SDG.

PRESIÓN ARTERIAL:

SISTÓLICA: mm Hg.

DIASTÓLICA: mm Hg

LABSTIX:mng/dl.

EDEMA:

SÍ

NO

LOCALIZACIÓN DEL EDEMA:

MIEMBROS INFERIORES

SÍ

NO

CARA

SÍ

NO

PARED ABDOMINAL

SÍ

NO

GENERALIZADO

SÍ

NO

SÍNDROME DE HELLP:

SÍ

NO

RECUENTO PLAQUETARIO: /mm³.
ENZIMAS HEPÁTICAS.

GOT:
GPT:
BILIRRUBINA TOTAL:
BILIRRUBINA DIRECTA:
BILIRRUBINA INDIRECTA:

HEMOGLOBINA:
HEMATOCRITO:
RETICULOCITOS.

INMINENCIA DE ECLAMPSIA:

Sí NO
DOLOR EN BARRA EN EPIGASTRIO: Sí NO
ALTERACIÓN DEL ESTADO DE CONCIENCIA: Sí NO
ALTERACIONES VISUALES: Sí NO
HIPERREFLEXIA: Sí NO
PRESIÓN ARTERIAL:
SISTÓLICA: mm Hg.
DIASTÓLICA: mm Hg.

LABSTIX. mgr/dl

ECLAMPSIA:

Sí NO

RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO.

SEMANAS DE EMBARAZO:
EUTOCIA.
DISTOCIA.
CESÁREA
ÓBITO

DATOS DEL RECIÉN NACIDO.

PESO:
CAPURRO:
SEXO:
SCORE DE APGAR:
1 minuto: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
5 minutos: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
SILVERMAN:

DESTINO

UCIN
UCIREN
PISOS

Motivos de Internación:

.....
.....

ANEXO II

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO. TEXTO INFORMATIVO.

Título del proyecto de investigación:

“Contribución paterna al desarrollo de la preeclampsia”.

Investigador:

Dr. Alberto José Cacace Piacentini. R VI Medicina Materno Fetal. INPer. Teléfono: 55-20-99-00. Extensión 114.

Dr. Ricardo García Cavazos. Jefe del Departamento de Genética. INPer. Teléfono: 55-20-99-00. Extensión 317.

Objeto y antecedentes:

Este es un estudio que intenta aportar conocimientos con respecto a la contribución del padre en el desarrollo de la preeclampsia, que es una enfermedad que se caracteriza por aumento de la presión arterial, hinchazón o edema de distintas partes del cuerpo y un aumento en la eliminación de proteínas por la orina. Esta enfermedad tiene rangos de gravedad, desde la **preeclampsia leve**, en la que las cifras de presión arterial registradas sean menores a 110 mm de Mercurio, pasando por la **preeclampsia severa**, en la que la presión arterial se encuentra por encima de los 110 mm de Mercurio, la **inminencia de eclampsia**, en la que se presentan síntomas relacionados a un estado de excitabilidad del cerebro, **eclampsia** en la que al cuadro clínico descrito se agregan convulsiones hasta el **Síndrome de HELLP** en el que se presentan disminución del número de plaquetas, destrucción de los glóbulos rojos y un aumento en los niveles de algunas sustancias que se producen en el hígado, por lesión de este órgano, determinadas en sangre. Para tal efecto, se intentará entrevistar a todas las pacientes que cursen su primer embarazo, ya sea que hayan presentado o no preeclampsia, posteriormente a la resolución de su embarazo. Estas pacientes no deberán presentar alguna otra enfermedad que puedan confundirse con algunos de los cuadros del espectro de la preeclampsia.

Procedimientos:

Si consiento en participar en el estudio, sucederá lo siguiente:

1. Responderé a unas preguntas sobre antecedentes familiares de preeclampsia en mi madre y mi familia y en mi suegra y en la familia de mi esposo. Además se confeccionará un árbol genealógico con el propósito de graficar los antecedentes sobre los cuales fui interrogada. En caso de que no esté al tanto de dichos antecedentes, me comunicaré con el Dr. Alberto José Cacace Piacentini al INPer, a la extensión 114 cuando tenga a mano los datos que son de interés del investigador.
2. Posteriormente se consultará en mi expediente clínico los datos concernientes a las cifras de presión arterial, cantidad de proteínas en mi orina, presencia de edema, datos de aumento de la excitabilidad del cerebro, niveles de enzimas del hígado, recuento de plaquetas, datos sobre la resolución de mi embarazo y de mi bebé. Estos servirán para conocer si existen algunas diferencias entre los grupos en estudio con respecto a algún punto en particular que pudiera ofrecer la explicación de los resultados obtenidos.
3. Los resultados del estudio no se reportarán de inmediato, sin embargo estos se darán a conocer a finales del mes de febrero del año 2000.

Estoy advertida de que esta investigación presenta un riesgo mínimo, ya que en ningún momento se realizarán maniobras a mi hijo/a o a mí, puesto que solamente se me aplicará un cuestionario y se revisarán los datos previamente citados en mi expediente.

Estoy consciente de que mi participación en este estudio no me reportará un beneficio directo, sin embargo los datos que genere aportarán información sobre la causa de esta enfermedad y sobre la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de la misma.

La información que proporcione será estrictamente confidencial y no podrá violarse esta confidencialidad a menos que yo lo autorice.

El Dr. Alberto José Cacace Piacentini, ha discutido conmigo esta información y se ha ofrecido a contestar las preguntas que posteriormente puedan surgir respecto al proyecto. Si surgen más dudas me podrá comunicar con el Dr. Alberto José Cacace Piacentini al INPer, teléfono 55-20-99-00, Extensión 114, de 08:00 a 15:00 horas, para aclarar dichas dudas.

Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y soy libre de rehusar a tomar parte del estudio o a abandonarlo en cualquier momento, sin que esto afecte ni ponga en peligro mi atención médica futura.

Ya que estoy de acuerdo con lo anteriormente expuesto, consiento en participar en este estudio. He recibido una copia de este impreso y he tenido la oportunidad de leerlo.

Nombres y apellidos:

Firma:

Fecha:

Firma del investigador: