



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE SALUD PÚBLICA**

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

FACTORES INMUNOLOGICOS ASOCIADOS A PREECLAMPSIA

**Hospital "Luis Castelazo Ayala"
I.M.S.S.**

***Presenta:
Dr. Alfredo Vargas Valerio.
Residente de tercer año.
Curso de Especialización en Epidemiología***

***Asesores de protocolo:

Dr. Juan Carlos Martínez Chequer
Unidad de Investigación Hospital de Gineco Obstetricia No. 4***

***Dra. Gabriela Rodríguez Abrego.
Coordinación de Salud Pública***

INDICE

	Pagina
I. INTRODUCCIÓN	3
II. ANTECEDENTES	4
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
IV. JUSTIFICACION	23
V. OBJETIVOS	25
VI. HIPOTESIS	26
VII. MATERIAL Y METODOS	27
• Diseño de estudio	27
• Universo de trabajo	27
• Periodo de estudio	27
• Tamaño mínimo de muestra	27
• Criterios de selección	28
• Casos	28
• Controles	30
• Definición de variables	31
• Variable dependiente	31
• Variables independientes	32
• Análisis estadístico	38
• Aspectos éticos	39
• Organización del estudio	39
• Instrumentos de recolección de datos	40
• Prueba piloto	40
• Instrumentos de medición	41
• Recursos	42
VIII. BIBLIOGRAFÍA	44
IX. ANEXOS	50
• Consentimiento Informado	51
• Cronograma de actividades	52
• Cuestionario	53
• Ensayos Inmunoenzimáticos “ELISA”	54

I. INTRODUCCIÓN.

La preeclampsia es una de las tres principales causas de mortalidad materna en el mundo y es la enfermedad obstétrica más importante en muchos países¹.

La preeclampsia-eclampsia es un problema de salud pública del que no se conoce con precisión su incidencia real en México².

La preeclampsia es una enfermedad inducida por la gestación que se define por la presencia de hipertensión arterial, edema y proteinuria, y que acontece en la segunda mitad del embarazo².

La preeclampsia es llamada la enfermedad de las teorías (genética, inmunológica, endotelial, etc.) porque todavía se desconoce su causa³. Se puede afirmar que su etiología es multifactorial y, por lo que se sabe hoy, la inmunológica es una de las que más se acerca a integrar el origen de esta entidad.

La teoría inmunológica considera que la etiología de preeclampsia se debe a la mal adaptación inmune, puesto que la unidad fetoplacentaria contiene antígenos paternos que son extraños al organismo materno. El mayor apoyo para esta hipótesis viene de estudios epidemiológicos que demuestran el impacto de (a) cambio en la paternidad, (b) el efecto protector de exposición continua y prolongada al semen, y (c) la incidencia aumentada de preeclampsia después de la inseminación del donador y/o donación del oocito.

El presente estudio pretende aportar conocimiento acerca de los factores de riesgo inmunológico en la etiología de la preeclampsia-eclampsia, evidenciados a través de la medición de 2 sustancias representativas de la inmunología del embarazo.

II. ANTECEDENTES.

En varios países diversos organismos han realizado clasificaciones en un intento para unificar los criterios de diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad como son la Federación Internacional de Gineco-Obstetricia (FIGO) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG); en el Instituto Mexicano del Seguro Social se aplica la Norma Técnica Médica para la Prevención y Manejo de la Preeclampsia-eclampsia adoptada de la clasificación de la ACOG de 1972⁴, y acorde con la utilizada en la Clasificación Internacional de Enfermedades, para fines del estudio se consideran las siguientes condiciones clínicas:

Preeclampsia leve

La preeclampsia leve es un desorden hipertensivo de la gestación asociado a proteinuria, edema y, en algunas ocasiones, a anormalidades de las pruebas funcionales de la coagulación y/o hepáticas (ver Tabla 1). Se presenta después de las veinte semanas de gestación, pero, con más frecuencia, al final de la misma. De esta manera, la HTA en la segunda mitad del embarazo, está definida por un incremento en la presión sistólica de 30 mm Hg o más y/o de la presión diastólica de 15 mm Hg o más, por encima del promedio de los valores medidos en la primera mitad del mismo. Si las cifras de presión arterial de la primera mitad del embarazo no se conocen, se acepta como criterio diagnóstico aquellas que superen 140/90 mm Hg, las cuales se caracterizan, además, por normalizarse aproximadamente 10 días después del parto. Esta elevación de la presión arterial se debe establecer, en reposo, en al menos dos determinaciones separadas por 6 horas. La proteinuria es un signo importante que acompaña la enfermedad, siendo usualmente mayor de 300 mg, sin sobrepasar los 3 g, en orina de 24 horas. Otro criterio diagnóstico, en este particular, consiste en la detección de una concentración de proteínas mayor de 30 mg/dl, al menos en dos muestras de orina tomadas al azar con 6 horas, o más, de intervalo entre las mismas⁴.

El edema gestacional se refiere a la aparición de una acumulación general y excesiva de líquido en los tejidos, por encima de la que se produce, en forma característica, en cerca del 80% de los embarazos normales. En el caso de la preeclampsia leve, el edema sólo involucra los pies y áreas pretibiales hasta marcarse en las extremidades inferiores⁴.

Preeclampsia severa

La preeclampsia severa se caracteriza por la misma tríada con la cual se caracteriza la preeclampsia leve (ver Tabla 1), pero en este caso, la HTA cursa con presión arterial media superior a 126 mm Hg (160/110 mm Hg), la proteinuria excede los 5 g en orina de 24 horas y el edema es masivo, pudiendo involucrar la cara, las manos, la pared abdominal y sacra e, inclusive, generalizarse a ascitis o anasarca. Además puede cursar acompañada de la presencia de un volumen urinario menor de 400 ml en 24 h, un conteo plaquetario menor de 100 000/mm³, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar y/o manifestaciones por compromiso neurológico, como cefaleas, hiperrreflexia y trastornos visuales y auditivos, todo ello, implicando un grave deterioro de la paciente . Más aún, si existe dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen o a nivel del epigastrio, el cuadro clínico pudiera involucrar un compromiso hepático⁴.

Anormalidad	Leve	Severa
Maternal		
Presión sanguínea sistólica	< 160 mm Hg	> 160-180 mm Hg
Presión sanguínea diastólica	< 100 mm Hg	110 mm Hg o más
Proteinuria	1-2 +	3-4 +
En orina recolectada de 24 h	300 mg	5 mg
Oliguria (< 500 ml/24 h)	Ausente	Presente
Edema Pulmonar	Ausente	Presente
Trombocitopenia	Ausente	Presente
Dolor de cabeza	Ausente	Presente
Disturbios Visuales	Ausente	Presente
Elevación de enzimas hepáticas	Mínima	Marcada
Fetal		
Diminución del crecimiento	Ausente	Presente

Tabla 1
Severidad de la preeclampsia

Eclampsia

La preeclampsia puede progresar a una fase convulsiva denominada eclampsia. Esta condición es usualmente precedida por varios síntomas y signos premonitorios, entre los cuales se incluyen: cefalea, epigastralgia, hiperreflexia y hemoconcentración, aunque las convulsiones se pueden presentar súbitamente en una paciente estable sólo con una discreta elevación de la presión arterial. Para el diagnóstico preciso de la eclampsia deben excluirse otras causas de convulsiones, no atribuibles a ninguna causa subyacente, tales como epilepsia, accidentes cerebrovasculares (embolias, trombosis, hemorragias), síndromes de abstinencia por drogas o por alcohol, enfermedades hipertensivas (encefalopatía hipertensiva, feocromocitoma), enfermedades infecciosas (meningitis, encefalitis), enfermedades metabólicas (hipocalcemia, hipoglucemia), neurosis y lesiones del sistema nervioso central ocupantes de espacio (tumores, abscesos)⁴.

Representa un peligro evidente no sólo para la madre sino también para el feto, con crecimiento intrauterino retardado, sufrimiento fetal agudo, desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta, etc.

En la actualidad se ha documentado en diversos estudios, la participación inmunológica en la fisiopatogenia de esta enfermedad³.

Aspectos Inmunológicos:

Bronsens y cols.⁵ y Pijnenborg y cols.⁶ postularon que la invasión del trofoblasto hacia la decidua y el miometrio proximal, se encuentra regulada durante todo el embarazo. Al estudiar cortes del lecho placentario mediante inmunohistoquímica, encontraron que las arterias espirales del útero, de la madre preecláptica no son remodeladas debido a una invasión insuficiente del trofoblasto fetal; consecuentemente en este caso no se producen modificaciones en el calibre de este sistema vascular, reduciéndose así el flujo sanguíneo uteroplacentario.^{5,6}

En la preeclampsia se han encontrado que existen diferentes alteraciones inmunológicas, en contraste con embarazos normales, una respuesta inadecuada de anticuerpos maternos, donde el sistema retículo endotelial no elimina los antígenos fetales que pasan a su circulación, con lo que se forman complejos inmunes, que causan daño vascular y activación del sistema de la coagulación⁷.

Se han propuesto numerosas teorías acerca del origen de la preeclampsia, a la fecha no se ha encontrado aun la causa de este síndrome, sin embargo, gracias a los avances de la biología molecular actualmente se cuenta con mejores alternativas que ofrezcan nuevas perspectivas de mejorar el pronóstico del binomio materno-fetal en la preeclampsia-eclampsia⁷.

Durante el embarazo normal ocurren cambios fisiológicos, así como adaptaciones bioquímicas consistentes en cambios hormonales, de prostaglandinas, prostaciclina, sistema renina-angiotensina-aldosterona, y kininas.⁷

Aunque la preeclampsia-eclampsia (PEE) ha sido muy estudiada, su verdadera causa permanece aún desconocida. En la actualidad existen tres teorías etiológicas, **la inmunológica, la genética, y la placentaria**, aunque existen otras teorías como alteraciones iónicas y nutritivas en el embarazo que algunos investigadores han considerado. Todas estas teorías coinciden en un fin último que sería el daño endotelial a nivel vascular provocando finalmente la enfermedad generalizada⁷.

TEORIA INMUNOLOGICA.

Los factores inmunitarios pueden tener un papel importante en la aparición de PEE, provocados por la ausencia de anticuerpos bloqueadores, disminución de la reacción inmunitaria mediada por células, activación de neutrófilos, y participación de citocinas.⁸

Se ha mencionado que la preeclampsia-eclampsia (PEE) podría ser una alteración en el reconocimiento de la unidad fetoplacentaria por la madre. Esto ha

sido sustentado por muchas observaciones que subrayan, la respuesta anormal de la madre hacia los antígenos feto-placentarios.

En el embarazo no patológico se aprecia un mecanismo de adaptación que actúa a tres niveles.

a) "Nivel trofoblástico": Estructuras descritas por Füller, como son los antígenos linfocitarios humanos (HLA), antígenos ABO, y antígenos placentarios específicos del embarazo, que parecen tener un bajo grado de antigenicidad ⁹.

b) "Nivel fetal": Se ha sugerido una disminución de la respuesta inmune basada en un déficit relativo de sus componentes ¹⁰.

c) "Nivel materno": Se acepta una disminución de la respuesta inmunológica, bien por las hormonas propiamente gestacionales (gonadotropina coriónica, lactógeno placentario, progesterona, y prolactina), o bien por la mediación de otras sustancias, de aparición durante el embarazo, con propiedades inmunosupresoras.

Se cree, que la aparición de una intolerancia inmunológica mutua entre el "aloinjerto fetal" (paterno) y el tejido materno⁸, en el primer trimestre causa importantes cambios morfológicos y bioquímicos en la circulación sistémica y úteroplacentaria materna. El concepto de aloinjerto fetal indica que la reacción inmunitaria materna contra el feto es potencialmente destructiva, y algunos investigadores proponen que el reconocimiento inmunitario del embarazo es indispensable para su éxito¹¹. Actualmente existen dos condiciones:

- ✓ La primera indica que debe ocurrir reconocimiento para que se presente una respuesta inmunosupresora adecuada y se evite el rechazo inmunitario ¹¹.
- ✓ La segunda señala que el reconocimiento inmunitario actúa como estímulo para la secreción localizada de citocinas en el lecho placentario, que a su vez promueven la producción de factores que favorecen el crecimiento de la placenta¹¹.

Ambas hipótesis sugieren que la mayor diferencia de histocompatibilidad entre la madre y el feto predispondría a una pérdida gestacional temprana, lo cual tiene su

importancia cuando se consideran causas inmunitarias de aborto espontáneo y recidivante. Los antígenos fetales podrían inducir una reacción típica mediada por células. Así una respuesta inmunitaria celular decidual, sería componente esencial para limitar la invasión de las células trofoblásticas, condicionando la PEE ¹¹.

La decidua es el tejido donde con seguridad se hace el reconocimiento del trofoblasto inmunitario. Se ha identificado un antígeno de histocompatibilidad HLA-G, el cual se expresa en el citotrofoblasto y podría proteger a la placenta del rechazo¹².

En el primer trimestre las células asesinas naturales, y grandes linfocitos granulares citolíticos que atacan a leucocitos sin inmunización previa, constituyen casi el 45% de todas las células del estroma¹¹. Tal vez las funciones inmunitarias de la decidua, son importantes para la supervivencia del feto. Los macrófagos pueden inhibir la proliferación de linfocitos, la expresión de receptores de interleucina 2 y la producción de ésta citosina. Esta interleucina 2 tiene un importante papel en el rechazo de injertos y la reacción de anticuerpo-receptor de antileucina 2, quizás permita una supervivencia prolongada del injerto¹⁶. El aumento de las concentraciones de interleucina 2 que se encuentra en el embarazo normal se puede vincular a la inhibición de la actividad de las células asesinas naturales y la ausencia de citotoxicidad antipaterna¹⁷.

Resultados derivados de estudios epidemiológicos, apuntan hacia estas alteraciones del reconocimiento materno:

1) Disminución de la incidencia de PEE en:

- Mujeres expuestas en anteriores embarazos a antígenos fetales similares.
- Mujeres con transfusiones sanguíneas, y abortos espontáneos ¹⁷.

2) Aumento de la incidencia de PEE en:

- Mujeres con cambios de parejas frecuentes.
- Pacientes inseminadas artificialmente por un donante.
- El uso de contraceptivos de barrera.

- Mujeres embarazadas, donde la cohabitación primera con su pareja sucede 12 meses antes de la concepción¹⁷.

En relación con la patogenia inmunológica, se han estudiado varias teorías:

TEORIA GENETICA.

Se ha propuesto que existe susceptibilidad genética, tanto materna como fetal que facilita la alteración de la respuesta inmune^{18,19}. El equilibrio entre las respuestas inmunitarias maternas y el genotipo fetal quizás regulen el proceso de invasión trofoblástica necesario para la placentación normal²⁰.

Una alteración en este equilibrio por factores maternos o fetales podría provocar la PEE. Los estudios genéticos demostraron al principio un tipo de herencia recesiva autosómica, sin embargo no se ha encontrado el modo exacto de herencia ni la interacción entre los genotipos maternos y fetal²⁰.

Durante muchos años se ha reconocido una predisposición familiar a la eclampsia²¹, ya que se conoce que hay un aumento en la frecuencia en hermanas e hijas de mujeres que han padecido la enfermedad, particularmente en mujeres nacidas de madres con eclampsia durante su embarazo. Se ha sugerido la existencia de un gen en los cromosomas 1, 3, 9, ó 18 como implicado, aun cuando no ha sido demostrado²².

TEORIA DE LA PLACENTACION.

Parece que la placentación es un prerrequisito indispensable en la patogénesis de la PEE¹¹, y se cree que la severidad de la PEE es proporcional a la masa placentaria (como ocurre en embarazos gemelares). En el embarazo normal, existen cambios morfológicos en el seno útero-placentario, consistentes en una invasión de células trofoblásticas migratorias hacia las paredes de las arterias espirales, que acontecen desde la semana 14-16 a las 20 semanas de gestación,

lo que convierten al lecho arterial útero- placentario en un sistema de baja resistencia, baja presión, y elevado flujo sanguíneo. Parece probable que el verdadero flujo íntervaloso en la unión útero -placentaria se establece en las primeras 10 semanas de gestación²³. Se ha comprobado que en la PEE los cambios fisiológicos que acontecen sobre las arterias espirales se sitúan en su porción decidua, manteniéndose el miometrio intacto anatómicamente, sin sufrir dilatación. Esta estabilidad por parte del miometrio, sugiere una alteración o una inhibición de la migración trofoblástica a los segmentos miometriales de las arterias útero-placentarias que tal vez restrinjan el mayor riego sanguíneo requerido en la etapas finales del embarazo, conservando su inervación adrenérgica²⁴.

Así en la PEE, aparecen cambios en la placenta de tipo estructural y funcional.

a) Estructurales: El mayor cambio es la escasez de invasión trofoblástica de arterias espirales, y aparición de lesiones "ateromatosas agudas", y la presencia de trombos placentarios con infartos potenciales²⁴.

b) Funcional: El cambio consiste en que estas arterias pasan a ser vasos de resistencia en vez de los vasos de capacitancia que existen en el embarazo normal, con lo que se reduce el flujo sanguíneo, y aumentan las resistencias vasculares. La vasoconstricción que se produce es debida a factores circulantes, o locales. El conocer el porqué de esta situación es la clave para el conocimiento de la etiología de la PEE²⁴.

En las semanas decimocuarta y vigésima el trofoblasto endovascular destruye la capa muscular y la inervación autónoma de las arterias espirales, el endotelio incrementa la síntesis de prostaciclina y óxido nítrico produciéndose vasodilatación uterina, en la preeclampsia-eclampsia existe una mala adaptación inmunológica que lleva a disturbios de la invasión del trofoblasto,^{25,26} que se genera por ciertos factores como la hipoperfusión de la unidad fetoplacentaria, los mecanismos inmunológicos, incremento de la masa trofoblástica, embarazo después de la

donación de oocitos o inseminación artificial.^{27,28,29} Se sugiere que éste proceso patológico es debido a la lesión del endotelio creando una vasculitis inmunitaria que se desencadena por un desequilibrio entre la prostaglandina I₂ y el tromboxano A₂,^{30,31,32} se incrementa la actividad y consumo de plaquetas y se activa el sistema de la coagulación en la microvasculatura, se inhibe la vasodilatación, disminuye el riego sanguíneo materno que suple los espacios intervellosos, se reduce la perfusión y causa hipoxia, transformándose las arterias espirales de un sistema de baja resistencia a uno de alta resistencia modificando el intercambio de nutrientes y oxígeno.^{25,33,34} El endotelio dañado expresa antígenos que inducen la formación de anticuerpos, la unión de los complejos inmunes y de los anticuerpos se adhieren al mismo y pueden alterar la secreción de prostaglandinas incrementando la adhesión plaquetaria, activando la cascada del complemento y produciendo ruptura de la capa endotelial, haciéndose un círculo vicioso,^{33,34} los factores de la coagulación al activarse producen trombina localmente que contribuye también a la agregación plaquetaria.

Con el daño endotelial y la vasodilatación normal atenuada en el embarazo, el flujo renal y la tasa de filtración glomerular disminuyen, acompañándose de la liberación de aldosterona, acrecentando la sensibilidad a la angiotensina y estos eventos llevan al desarrollo de hipertensión, edema y proteinuria.^{35,36}

El vasoespasmo es considerado el eje central de los cambios patológicos de la enfermedad y se observan en el sistema cardiovascular, riñón, hígado y cerebro.^{35,36}

FACTORES DE RIESGO.

La probabilidad de que una mujer curse con complicaciones de su embarazo relacionadas con preclampsia-eclampsia va a depender de diversos factores de riesgo que se relacionan con sus características biológicas, antecedentes de tipo reproductivo y obstétrico, antecedentes hereditarios y paridad.³⁶ La evaluación de los factores de riesgo en el marco de la incidencia que se presenta en la población, deben ser estudiados con la finalidad de que exista una modificación

del curso clínico de la enfermedad así como realizar intervenciones oportunas que permitan reducir el riesgo de padecerla. Estos factores de riesgo los podemos definir como: las características o factores que se ha observado, están asociados con un aumento de la probabilidad de que aparezca una enfermedad. Entre los factores de riesgo a estudiar tenemos los siguientes:^{27,37,38}

Factores inmunológicos

Complejo de Histocompatibilidad.

La hipótesis que postula la falta de reconocimiento inmune entre la unidad fetoplacentaria y la madre, como posible factor condicionante para el desarrollo de preeclampsia, implica al sistema de histocompatibilidad mayor (HLA) de la madre, el padre y el feto¹³.

Se ha sugerido la presencia de un desequilibrio entre el sistema HLA y la unidad feto-materna tanto en los abortos recurrentes como en la preeclampsia y se ha propuesto al antígeno HLA DR4 como el posible responsable de ambas patologías.¹⁴ El riesgo importa cuando la madre es portadora de antígenos alogénitos HLA DR4 contra el feto, así como cuando el feto no presenta antígenos alogénicos contra la madre. Con base a lo anterior se ha propuesto que la falta de sensibilización de la madre a los antígenos HLA DR fetales, conlleva a una producción de anticuerpos antipaternos y a la falta de señales intracelulares, lo que se observa en la preeclampsia.¹⁵ Los antígenos HLA DR maternos atraviesan la barrera placentaria y el feto promueve la síntesis de anticuerpos en contra de estos antígenos. Los anticuerpos fetales anti-HLA DR que corresponden a las IgG, migran del feto a la madre y la madre desarrolla localmente anticuerpos en contra de los antígenos paternos. Los anticuerpos fetales y maternos forman complejos inmunes que cuando son activados por el complemento, lesionan el endotelio de los vasos placentarios.¹⁵

Participación de las Interleucinas e Interferón Gama.

En el primer trimestre las células asesinas naturales, y grandes linfocitos granulares citolíticos que atacan a leucocitos sin inmunización previa, constituyen casi el 45% de todas las células del estroma¹¹. Tal vez las funciones inmunitarias de la decidua, son importantes para la supervivencia del feto. Los macrófagos pueden inhibir la proliferación de linfocitos, la expresión de receptores de interleucina-2 (IL2) y la producción de ésta citocina. Esta interleucina-2 tiene un importante papel en el rechazo de injertos y la reacción de anticuerpo-receptor de interleucina-2, quizás permita una supervivencia prolongada del injerto¹⁶. El aumento de las concentraciones de interleucina-2 que se encuentra en el embarazo normal se puede vincular a la inhibición de la actividad de las células asesinas naturales y la ausencia de citotoxicidad antipaterna¹⁷.

Otros estudios han mostrado cambios en las concentraciones séricas de interleucinas 4 y 10 (IL4 e IL10) en mujeres preeclámpticas comparadas con mujeres embarazadas sanas, las cuales muestran incremento.^{39,40}

Estas citocinas inducen la expresión de antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en las células B, monocitos y macrófagos, además de que promueven la síntesis de inmunoglobulina E.^{39,40} Es una glicoproteína secretada por los linfocitos CD4 Th 2, células cebadas y algunos CD8 a la que se atribuye un papel importante en la terapia de la autoinmunidad mediada por células T y el rechazo a injertos. Se ha afirmado que en el embarazo normal hay un predominio de las citocinas Th2 sobre las Th, a fin de dar cierto grado de inmunosupresión celular que permita el desarrollo fetoplacentario, de las citocinas detectadas en la placenta, la IL4 es la principal y junto con la IL 4 e IL 10 es beneficiosa para el crecimiento placentario, lo que apoya la importancia de los productos Th2 en los mecanismos de protección de la viabilidad del embarazo contra la acción de productos pro inflamatorios Th1. Se plantea que la IL4 puede ser necesaria para la primera y segunda invasión trofoblástica, lo que hace pensar en preeclampsia, condición en la que la segunda se lleva a cabo en forma insuficiente.^{41,42}

El interferón gama (IFN γ) es una linfocina producida por los linfocitos T activados, macrófagos y células asesinas naturales (NK). Forma parte de las llamadas citocinas Th1 que participan en la respuesta inmunitaria mediada por células e inhiben también la proliferación de Th2, disminuyendo por consiguiente la inmunidad humoral.⁴²

Con análisis inmunohistoquímicos y de anticuerpos monoclonales, está demostrado que en la placenta humana se expresa el IFN γ Receptor tanto al comienzo como al final del embarazo. La expresión de la citosina es intensa en el primer trimestre, sugiriendo que este receptor está relacionado con la presencia de la citosina en el embarazo temprano. Esta linfocina es un potente activador conocido de los macrófagos y se observa en la actividad citotóxica.⁴³

Se piensa que el IFN γ puede jugar un papel importante en la implantación y en los estadios iniciales de la gestación ya que incrementa la expresión de antígenos Clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en las células trofoblásticas de murinos y humanos y tiende a que se expresen,⁴³ de manera codominante, los antígenos maternos y paternos. La supresión de Antígenos clase I y II del MCH, es necesaria para el mantenimiento del embarazo normal y para los de clase I puede ser revertida por citoquinas pro inflamatorias como el IFN γ .⁴³

Caracterizándose la preeclampsia por un defecto de implantación del trofoblasto es razonable pensar que el IFN γ pudiera estar involucrado como factor contribuyente a ella.^{44,45}

Cambio de Compañero.

El término *primipaternidad* se introdujo por el Robillard y cols⁴⁶, en un estudio que explora la relación entre la preeclampsia severa y los cambios en los modelos de paternidad entre multíparas. En 21/34 (61.7%) las mujeres multíparas con preeclampsia, el padre del embarazo actual era diferente que del anterior, comparado con 10/60 (16.6%) en el grupo del control (P <0.0001). Se encontró correlación entre el antecedente de paternidad cambiante en pacientes multíparas

con preeclampsia pero no en los controles, los autores sugirieron que la preeclampsia pueda ser un problema de primipaternidad en lugar del primigestación. Este estudio fue criticado porque la preeclampsia en estas mujeres multíparas no estaba definida por la combinación clásica de hipertensión inducida por embarazo más proteinuria. Por consiguiente, Dekker⁴⁷ repitió este estudio en una población holandesa de 392 pacientes multíparas con preeclampsia y/o síndrome de HELLP, las cuales tenían un nuevo compañero en el 22–25% de casos contra 3.4% en un grupo control de 182 pacientes multíparas sin preeclampsia. También, Trupin⁴⁹ en un estudio que comparó a mujeres primigestas y multíparas con o sin preeclampsia, demostró que la incidencia de preeclampsia con el antecedente de cambio de paternidad en las mujeres primíparas fue de (3.2%) y en mujeres multíparas (3%) en comparación con una incidencia menor de preeclampsia (1.9%) en las mujeres multíparas sin cambio en los compañeros.

La Exposición del Semen.

La duración de convivencia sexual es un factor de riesgo importante. El problema de exposición del semen que protege contra el preeclampsia se informó por Klonoff⁶ dirigieron un estudio de casos y controles que compara las historias anticoncepcionales de 110 mujeres primigestas con preeclampsia con 115 mujeres embarazadas sin preeclampsia. Sus datos indicaron que un 2.4% aumentó riesgo de preeclampsia para los usuarios de contraceptivos que previenen la exposición al semen (barrera). Según Klonoff⁴⁹ los métodos de barrera pueden contribuir a 60% de casos de preeclampsia. Robillard⁵⁰ fue el primero en lanzar un estudio para probar la relación entre la exposición de semen y preeclampsia; se entrevistaron consecutivamente a 1,011 mujeres que acudían a una unidad obstétrica sobre la paternidad y duración de convivencia sexual antes de la concepción. La incidencia de preeclampsia era 11.9% entre las primigestas, y 4.7% entre las multigestas de la misma paternidad, y 24.0% entre multigestas de nueva paternidad. Para primigestas y multigestas, el tiempo de convivencia sexual antes de la concepción se relacionó inversamente a la incidencia de preeclampsia (P <0.0001). Tomando mujeres que convivieron por más de 12 meses como el

grupo de referencia, un período de convivencia de 0–4 meses se demostró asociación en comparación a un período de 9–12 meses En este estudio Robillard (7) demostró a mujeres multíparas preeclámplicas con un nuevo compañero en 66.7% de los casos comparados con 24.1% en las mujeres de multíparas normotensas (el P = 0.0001). La incidencia muy alta (24.0%) de preeclampsia entre las mujeres multíparas con nueva paternidad fue mostrado al ser relacionada a un período notablemente corto de exposición al semen en la concepción precedente⁵⁰.

La Inseminación del Donador y Donación de Oocito.

Análogo al cambio de paternidad o un período corto de exposición de esperma, la inseminación de donador artificial se ha informado por varias investigaciones con un aumento (aproximadamente el doble) de preeclampsia.⁵¹ También, la donación del oocito es asociada con una incidencia aumentada de preeclampsia⁵².

Antecedentes Hereditarios de Preeclampsia-Eclampsia.

La historia familiar de preeclampsia,⁵³ es un factor de riesgo en donde el antecedente familiar se encuentra asociado a características hereditarias, Chesley publicó un estudio epidemiológico dando a conocer antecedentes de historia familiar de hipertensión inducida por el embarazo.^{54,55,56}

Usando un estimado de incidencia del 5% en la población, la incidencia esperada de preeclampsia para hijas de madres con antecedente de preeclampsia es del 22%. La incidencia esperada para hermanas de mujeres con este evento es del 39%.²⁷ Se reporta que las primigestas tienen 4 veces más riesgo de tener la enfermedad cuando la padeció la madre y 6 veces más riesgo cuando la padeció la hermana. El riesgo relativo en nulíparas con antecedente de madre preeclámptica es de 20 a 25% y en multíparas es de 1 a 2%. El riesgo relativo en nulípara con antecedente de hermanas preeclámpticas es de 34 a 40% y en multíparas es de 2 a 4%.^{27,33,38}

Antecedentes Personales de Preeclampsia.

Las mujeres quienes han presentado un cuadro previo de preeclampsia-eclampsia y que se ha manifestado a temprana edad, tienen hasta un 60% de riesgo de que éste evento vuelva a ocurrir en un embarazo subsecuente, incrementándose además el riesgo de complicaciones con el número de embarazos, número de productos del presente embarazo (p.ej: Embarazo gemelar), edad materna, así como el riesgo de muerte ^{27,31,32}

Paridad y Edad.

La preeclampsia se presenta con mayor frecuencia en las primigestas y principalmente en menores de 18 años y en las multíparas en cualquier etapa de su vida reproductiva incrementando en las mayores de 35 años en las que se ha observado que tienen de 2 a 4 veces mas riesgo de desarrollo de la enfermedad en sus formas mas graves. ^{27,30}

La mayoría de los estudios demuestran en que hay una curva “J” formada de la incidencia del preeclampsia con edad, con una incidencia levemente creciente primigestas muy jóvenes y un aumento más marcado en primigestas más viejas. ⁵⁷

Las pacientes eclámpicas se presentan hasta en una proporción del 67% cuando tienen 25 años, en estas pacientes es característica la nuliparidad y presentan convulsiones con mayor frecuencia al término del embarazo. ⁵⁷ En el HGO No.4 Castelazo Ayala en un estudio reportado en 1996 la preeclampsia severa se presentó a una edad promedio 26.6 ± 6 años, con un rango entre 15 a 40 años; y la eclampsia se presentó a una edad promedio de 23.3 ± 6 años con un rango entre 15 a 32 años. ⁵⁷

En el reino unido la incidencia de hipertensión asociada al embarazo es aproximadamente de 20% en primigesta y el 10% en multigestas, y el de preeclampsia-eclampsia es cerca del 5% en primigestas y 1,5% en multigesta. Eclampsia, una de las complicaciones más comunes y severas, en los primeros nacimientos⁴.

Abortos

La incidencia de PPE después de un aborto temprano (menor de 13 semanas), espontáneo o inducido, es similar a las pacientes con un primer embarazo⁵⁸.

Se ha encontrado que la incidencia de PPE en un segundo embarazo después de un último aborto espontáneo disminuye también e incluso un aborto anterior proporciona alguna protección a este respecto.⁵⁸

Embarazos Gemelares.

Es bien sabido que la incidencia de la hipertensión es alta en embarazos gemelares, pero no se ha encontrado ninguna diferencia entre los embarazos de gemelos monocigotos y dicigotos. Sin embargo, hay una incidencia más alta en monocoriónicos que en los embarazos dicoriónicos³¹.

La incidencia creciente en embarazos gemelares, indica que hay una supresión creciente de la inmunorespuesta más bien que de incompatibilidad materno fetal. Los cambios en el lecho placentario, descrita por Van Assche y Pijnenborg, demuestran la importancia de la placentación en PPE y esto es confirmada por los resultados en embarazos gemelares³².

Antecedentes Gineco-Obstétricos.

Demográficamente la enfermedad ocurre en el 6 al 10% de todos los embarazos, 85% de los casos ocurren en primigestas y 14 a 20% en multigestas. La preeclampsia se hace presente en aproximadamente el 6% de las nulíparas y en el 0.3% con el 2º. embarazo, las nulíparas tienen un riesgo total del 5 al 6% en comparación con un riesgo menor en multíparas que es del 1%,^{27,37} se ha observado una RM de 5.34 en primigestas para el desarrollo de preeclampsia en comparación con las secundigestas, aumentando a 8.73 cuando se compara con las que han tenido tres hijos o más.^{38,59}

Edad Gestacional.

Rara vez el desarrollo de preeclampsia-eclampsia ocurre antes de la semana 20 de la gestación, si ocurre suele ser por degeneración del trofoblasto. Después de la semana 20 de la gestación la hipertensión crónica persistente empeora en algunas mujeres. A partir de la semana 28 la presión arterial disminuye levemente para posteriormente elevarse. Una tercera parte de embarazadas desarrolla edema generalizado hacia las 38 semanas de gestación. La eclampsia es más frecuente en el tercer trimestre y principalmente al final del embarazo. En las primeras semanas de la gestación la proteinuria se hace notoria incrementando a medida que avanza el embarazo. La vigilancia estrecha y el monitoreo constante de la paciente preecláptica le permiten llegar a la semana 38 a 40 con un desarrollo adecuado del producto. Puede indicarse la interrupción del embarazo que evite el riesgo de muerte fetal.^{27,38,57}

Índice de Masa Corporal Previo al Embarazo.

La obesidad previa al embarazo es un riesgo para el desarrollo de preeclampsia-eclampsia, las mujeres embarazadas con un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor de 25.8 tienen 2.7 veces más riesgo de desarrollar preeclampsia-eclampsia que aquellas con un IMC entre 18.9 a 25.8, siendo su RR de 0.43.⁶⁰

Es muy importante la utilización del IMC para conocer el peso magro inicial de la paciente y oportunamente detectar el sobrepeso a través de los parámetros específicos. Algunos estudios sobre la asociación de la masa ponderal con la presión sanguínea y el desarrollo de hipertensión han utilizado una variedad de mediciones con relación al peso y la talla, cuando el análisis se basa en el índice de peso para la talla, por ejemplo el índice de masa corporal (IMC), la presencia de la talla en el denominador determina que la diferencia en la presión sanguínea por kilogramo de peso varía con la talla y así algunos análisis indican que en promedio la presión sistólica se eleva 1 mm/Hg por cada unidad del IMC.^{35,61} El factor de riesgo en este caso se considerará a través del conocimiento del peso y talla previos al embarazo^{35,61}.

Control Prenatal.

El control prenatal juega un papel importante en el estudio y el diagnóstico oportuno de las complicaciones del embarazo, el parto y el puerperio, contribuye a mantener un nivel bajo de morbilidad y mortalidad materna; además el bajo número de consultas prenatales se ha asociado al desarrollo de preeclampsia-eclampsia en un momento dado, como una causa indirecta teniendo una gran participación; la paciente.⁶² Poco se sabe en nuestro país de estudios que indiquen el número de consultas prenatales recibidas considerándose importante ya que se reporta que en mujeres con menos de 5 consultas prenatales hay menos probabilidades de diagnosticar patologías asociadas al embarazo, se tiene un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia-eclampsia e incrementa el riesgo de mortalidad^{38,62} además que un gran número de embarazadas asisten durante el tercer trimestre del embarazo. Las embarazadas con 2 visitas prenatales o menos, tienen seis veces más riesgo de desarrollar preeclampsia. El número óptimo de visitas prenatales recomendadas es de 12 en embarazos no complicados.³⁸ En el IMSS esta normado que se proporcione la consulta de control prenatal en forma mensual, de la semana 20 a la semana 28. Dos veces a la semana después de la semana 36, y una vez por semana antes del parto. Entre los indicadores propuestos para valorar la adecuada atención prenatal figuran el número de consultas recibidas durante el embarazo, la edad gestacional en que se inicia, la continuidad y la calidad con que se brinda. La OMS sugiere que deben otorgarse por lo menos cuatro consultas antes del parto, y medir la tensión arterial en cuatro ocasiones como mínimo. Algunos factores asociados a la mortalidad materna están relacionados con la calidad y oportunidad de la atención obstétrica entre los más importantes se encuentran la falta de vigilancia y una deficiente atención obstétrica, lo que contribuye también a incrementar el riesgo de muerte por preeclampsia-eclampsia.⁶² En el IMSS para 1988 se reporta 2.3 consultas por embarazada contra un mínimo control de 5 establecido. La cobertura para la atención prenatal registró un 49% vs. un 50% esperado. De cada 100 mujeres 5 se embarazan, 90% de embarazadas en el IMSS reciben al menos 1 consulta prenatal, 30% inician su vigilancia en el 2º o 3er trimestre y casi 20% recibe entre 1 y 3 consultas prenatales.^{37,64}

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La etiología de preeclampsia es desconocida. Varias teorías intentan explicar el origen de preeclampsia. Unas sostienen que el aumento de varios mediadores circulantes activos durante embarazo es la causa. Por ejemplo, niveles aumentados de angiotensina II durante el embarazo pueden llevar al aumento de vaso espasmo. Una segunda teoría sostiene que el desarrollo inadecuado placentario produce el trastorno endotelial vascular y una insuficiencia útero placentaria relativa. Las teorías adicionales se han levantado de estudios epidemiológicos, que hacen pensar en el importante papel de factores genéticos e inmunológicos. La incidencia se observó aumentada en pacientes que usan anticonceptivos de barrera⁶⁸, en mujeres multíparas que conciben con un nuevo compañero.⁶⁹ También, el modelo de herencia apoya la hipótesis de transmisión de preeclampsia de la madre al feto por un gen recesivo.

La más nueva investigación sugiere que la primipaternidad juega un papel más grande que el de la primigesta como un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia.⁷⁰ Es más, se relaciona la duración de tiempo que la mujer se expone a los antígenos masculino por medio del esperma.^{71,72}

Frente a esta problemática surge el siguiente planteamiento:

¿Que relación existe entre la presencia de interferón gama e, interleucina 2, el cambio de paternidad, el tiempo de exposición al esperma previo al embarazo, el uso de contraceptivo de barrera, tiempo de uso de método contraceptivo de barrera, y el riesgo de presentar preeclampsia-eclampsia en mujeres embarazadas derechohabientes del IMSS?

IV. JUSTIFICACIÓN.

La **preeclampsia-eclampsia** por su morbilidad y mortalidad materna es reconocida como un problema de salud pública debido a su magnitud y trascendencia por las complicaciones que la acompañan, se ha convertido en un indicador fidedigno de la calidad de los servicios de salud obstétricos, del desarrollo económico y social alcanzado por las regiones y los países.⁶⁵

El análisis estadístico de la eclampsia en nuestro medio ha sido difícil debido a: 1. El registro inadecuado de casos en la mayoría de departamentos de obstetricia; 2. Diferencias de criterio diagnóstico entre hospitales; 3. Información incompleta y 4. Falta de uniformidad en los tratamientos utilizados.⁶⁶

Sin embargo, es incuestionable que el número de casos con preeclampsia-eclampsia ha aumentado en los últimos años. Ello puede deberse no sólo a un incremento poblacional, sino también a que el problema está mas presente en la conciencia del médico propiciándose así un mayor número de internamientos. No obstante, queda la impresión que el índice de morbilidad no ha mejorado y que no existe un consenso en cuanto a medidas de prevención, detección temprana y tratamiento oportuno. Dicho problema se ve reforzado por el desconocimiento de su etiología.⁶⁶

En la búsqueda de la respuesta sobre la etiología de síndrome de preeclampsia-eclampsia los investigadores han concentrado sus esfuerzos últimamente en siete áreas de estudio y de posibilidades; 1) el campo de la genética, 2) el área de la inmunología específica de la tolerancia del aloinjerto fetal, 3) las acciones de los radicales libres en general y la de los peróxidos grasos en particular, 4) la disfunción seguida de daño de los endotelios vasculares, 5) la participación de los factores de la coagulación y la familia de prostanoïdes, 6) la discronía de la diferenciación/invasión del citotrofoblasto en la conexión con las arteriolas espirales maternas, 7) la disfunción multifactorial de la interfase feto-materna propiamente dicha.⁶⁶

En todo el mundo la mortalidad materna ha mostrado una tendencia descendente sin embargo existen marcadas diferencias entre diversas regiones.⁶⁴ En México se reporta la ocurrencia de preeclampsia-eclampsia, con datos obtenidos de egresos hospitalarios y de la consulta externa en el periodo de los últimos años, con tasas de incidencia ajustadas por grupos de edad y año, la enfermedad en población derechohabiente a nivel nacional en el último decenio ha mostrado una tendencia ascendente.⁶⁴ En México, el índice de mortalidad materna es de 90 a 110 defunciones por 100,000 nacidos vivos con un índice de subestimación del 45%, lo cual traduce que por cada 2 muertes maternas reportadas, hay una que se desconoce en las áreas en que la mujer tiene poca accesibilidad a los servicios de salud, situación similar para los casos de eclampsia que además; ocupa el primer lugar como causa de muerte materna.^{64,67}

Con respecto a la morbilidad por preeclampsia, la tendencia ha mostrado un incremento en las tasas que ha pasado de 20 a 34 casos por 1,000 nacidos vivos en población derechohabiente. En población mexicana la proporción en la que se presenta es de 94.5% en preeclampsia leve, 3.75% en preeclampsia severa y 1.75% en eclampsia del total de embarazadas.⁶⁷

Para el año de 1996, en el IMSS; se reporta una mortalidad materna de 40.33 por 100,000 nacidos vivos, y las muertes relacionadas a preeclampsia eclampsia con una tasa de mortalidad de 116 casos por 100,000 nacidos vivos. En cuanto a la morbilidad, se presentó en este mismo periodo una tasa de 143.6 casos de preeclampsia por 100,000 DH y una tasa de 111.5 casos de eclampsia por 100,000 DH. En 1986 en el DF se reporta una mortalidad general de 66 x 100,000 nacidos vivos.^{64,67}

V. OBJETIVO GENERAL.

Medir la fuerza de asociación entre la presencia de interferón gamma e, interleucina 2, el cambio de paternidad, el tiempo de exposición al esperma previo al embarazo, el uso de contraceptivo de barrera, el tiempo de uso de método contraceptivo de barrera, y el riesgo de presentar preeclampsia-eclampsia en mujeres embarazadas derechohabientes del IMSS.

Objetivos específicos.

- ✦ Medir la fuerza de asociación que existe entre la presencia de INTERFERON GAMMA (IFN-gamma) y el riesgo de presentar preeclampsia–eclampsia.
- ✦ Medir la fuerza de asociación que existe entre la presencia de INTERLEUCINA 2 (IL-2) y el riesgo de presentar preeclampsia–eclampsia.
- ✦ Medir la fuerza de asociación que existe entre el embarazo de una segunda pareja y el riesgo de presentar preeclampsia–eclampsia.
- ✦ Medir la fuerza de asociación que existe entre el tiempo de exposición al esperma y el riesgo de presentar preeclampsia–eclampsia.
- ✦ Medir la fuerza de asociación que existe entre el antecedente de uso de método anticonceptivo de barrera y el riesgo de presentar preeclampsia–eclampsia.

VI. HIPOTESIS.

La presencia de interferón gamma e interleucina 2 se asocia con el riesgo de desarrollar preeclampsia-eclampsia en embarazadas con factores de riesgo de tipo inmunológico.

Hipótesis específicas.

- ⌘ Existe asociación entre la presencia de INTERFERON GAMMA (IFN-gamma) y el riesgo de Preeclampsia–Eclampsia
- ⌘ Existe asociación entre la presencia de, INTERLEUCINA 2 (IL-2) y el riesgo de Preeclampsia–Eclampsia
- ⌘ Existe asociación entre el antecedente de embarazo de un segundo padre y riesgo de Preeclampsia–Eclampsia
- ⌘ Existe asociación entre el antecedente de exposición al espermatozoides y riesgo de Preeclampsia–Eclampsia
- ⌘ Existe asociación entre el antecedente de uso de método anticonceptivo de barrera y riesgo de Preeclampsia–Eclampsia

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño de estudio.

Casos y controles pareados por semanas de gestación. 1:1

Universo de trabajo.

Mujeres derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, con embarazo igual o superior a las 20 semanas de gestación, con diagnóstico de preeclampsia-eclampsia realizado por especialista, que acuden a demandar servicio médico especializado al Hospital General de Zona No.4 "Luis Castelazo Ayala"; y mujeres con embarazo normo-evolutivo que acuda a control prenatal a la consulta externa de su Unidad de Medicina Familiar de las delegaciones 3 y 4 del DF.

Periodo de estudio.

Del 01 de Marzo del 2003 al 30 de Junio del 2003.

Tamaño mínimo de muestra.

Dado que el diseño de investigación se planteo como casos y controles pareados, se utilizaron las formulas del Schelesseelman⁷³ presentadas en su capitulo 6 Pág. 160-162.

Proporción de expuestos = 0.10 Potencia para la prueba del 90%, con un Nivel de significancia de 0.05, con pareamiento 1:1; obteniéndose un tamaño de 241 parejas (482 sujetos de estudio), para mejorar la precisión fue aumentado el tamaño de la muestra, considerando una perdida del 10% quedando un total de 265 pares (530 pacientes).

Criterios de selección.

CASOS.

Definición de caso:

Mujer con embarazo igual o mayor a la vigésima semana de gestación en quién se establece el diagnóstico de preeclampsia por especialista caracterizada por: hipertensión arterial, edema y proteinuria ó cuando presente convulsiones sin otra etiología, se considerará eclampsia. Que reúnan los parámetros clínicos de: elevación de la presión arterial diástolica y sistólica, cuando menos de 15 mmHg y 30 mmHg respectivamente, por arriba del promedio basal o bien, cifras tensionales mayores o iguales a 130/90 en al menos dos determinaciones con 6 horas de diferencia entre una y otra, proteinuria definida como la presencia de 300 mg ó más en orina de 24 horas, y presencia de edema ⁴⁸.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS CASOS.

Criterios De Inclusión.

- Embarazadas derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Con gestación igual o mayor a las 20 semanas.
- Con diagnóstico confirmado de preeclampsia-eclampsia por medico especialista.
- Que acuden a demandar servicio medico especializado al Hospital General de Zona No.4 "Luis Castelazo Ayala ".
- Acepten la participación en el proyecto de investigación durante el período de estudio; previa información, aceptación y firma de un consentimiento.
- Se llene cuestionario en su totalidad con apoyo de la paciente y su expediente clínico.
- Que acepten la toma de una muestra sanguínea.

Criterios de no inclusión.

- Mujeres con embarazo menor a 20 semanas de gestación.
- No acepten participar en el proyecto de investigación o que no den su consentimiento firmado.
- No acepten la toma de muestra sanguínea.
- Embarazadas con antecedentes de hipertensión arterial crónica, cardiopatía, enfermedades auto-inmunes, enfermedades tromboembolica previa, enfermedad hemolítica del recién nacido por isoimmunización de antígenos eritrocitarios o tratamiento con anticoagulantes.

Criterios de exclusión.

- Mujeres que se encuentren en condiciones medico-clínicas que impidan la obtención de datos y/o la toma de la muestra.
- Muestras hemolizadas.

CONTROLES.

Definición de control:

Embarazadas sanas con más de 20 semanas de gestación, que acuda a control prenatal al momento del estudio.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE CONTROLES

Criterios de Inclusión.

- Mujeres con embarazo igual o mayor a las 20 semanas de gestación.
- Embarazadas seleccionadas de la Unidad de Medicina Familiar (UMF), procedentes del servicio de consulta externa y servicio materno infantil.
- Que acudan a control prenatal al momento de la entrevista.
- Acepten participar en el proyecto de investigación y firmen el consentimiento y la toma de muestra sanguínea.
- Se llene cuestionario en su totalidad con apoyo de la paciente y su expediente clínico.

Criterios de No Inclusión.

- Embarazo menor a 20 semanas de gestación.
- No acepten participar en el protocolo de investigación durante el periodo de estudio.
- No acepten toma de muestra.

Criterios de exclusión.

- Mujeres que se encuentren en condiciones medico-clínicas que impidan la obtención de datos y/o la toma de la muestra.
- Muestras hemolizada.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Variable Dependiente	
Preeclampsia-Eclampsia:	<p>Preeclampsia: Definida como hipertensión arterial junto con proteinuria y/o edema.(puede ser leve o severa).</p> <p>Eclampsia: Definida como el desarrollo de convulsiones y coma en pacientes con signos y síntomas previos de preeclampsia, en ausencia de otras causas de convulsiones.</p>
Operacionalización:	<p>Pacientes que reúnan los criterios clínicos para el diagnostico de preeclampsia.</p> <p>Tensión arterial de 140/90 mmHg, o elevación de 30 mmHg, en la sistólica y 15 en la diastolica, cuando se conocen las cifras básales previas para preeclampsia leve; de 160/110 mmHg o mas, para preeclampsia severa. La medición se hará con la paciente sentada, en un ambiente tranquilo en toma consecutiva con un intervalo mínimo de diferencia de 6 hrs.</p> <p>Proteinuria de 300 mg/l o mas, pero menor a 2 gramos, o su equivalente en una tira reactiva en la Preeclampsia leve; Proteinuria de 2 g. o mas en orina de 24 hrs, o bien 3 + a 4+ en un examen semicuantitativo con una tira reactiva, en una muestra de orina tomada al azar en la preeclampsia severa.</p> <p>Edema leve (+) o ausente, en preeclampsia leve y moderado a severo (++ o +++) en la preeclampsia severa.</p>
Tipo de variable:	Cualitativa.
Escala de medición:	Nominal Dicotómica.
Indicador:	1 = No 2 = Si

Variables Independientes	
<p>INTERFERON GAMA (IFN-gamma)</p> <p>Operacionalización:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador:</p>	<p>El interferón-gamma -IFN g- es una lincocina producida por los linfocitos T activados, los macrófagos y las células asesinas naturales relacionada con la inducción de la expresión de antígenos de histocompatibilidad</p> <p>Se cuantificara en suero por la técnica de inmunoanálisis enzimático de doble anticuerpo (ELISA)</p> <p>cuantitativa</p> <p>razón</p> <p>pg/ml.</p>
<p>INTERLEUCINA 2 (IL-2)</p> <p>Operacionalización:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador:</p>	<p>Citosina relacionada con la inducción d la expresión de antígenos de histocompatibilidad</p> <p>Se cuantificará en suero por la técnica de inmunoanálisis enzimático de doble anticuerpo (Elisa)</p> <p>cuantitativa</p> <p>razón</p> <p>pg/ml.</p>
<p>Cambio de pareja</p> <p>operacionalización:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador:</p>	<p>Paciente con embarazo de una nueva pareja</p> <p>Se interrogará a la paciente en relación al antecedente de nueva pareja en el embarazo actual</p> <p>Cualitativa</p> <p>Nominal dicotómica</p> <p>1) No 2) Si 3) No Respondió</p>

<p>Uso de contraceptivo de barrera previo al embarazo</p> <p>operacionalización:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador:</p>	<p>Utilización de método contraceptivo de barrera previo al embarazo</p> <p>Se interrogará sobre el antecedente de uso de contraceptivo de barrera (preservativo) por el compañero sexual.</p> <p>Cualitativa</p> <p>Nominal dicotómica</p> <p>1) No 2) Si 3) No Contesto</p>
<p>Tiempo de uso de método de barrera previo al embarazo</p> <p>Operacionalización</p> <p>Tipo de variable</p> <p>Escala de medición</p> <p>Indicador</p>	<p>Tiempo que el compañero sexual ha utilizado método de barrera</p> <p>Se interrogará a la paciente con respecto al tiempo que ha utilizado su pareja el método de barrera previo al embarazo.</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Razón</p> <p>Tiempo transcurrido en meses</p>
<p>Tiempo de Exposición al esperma</p> <p>Operacionalización</p> <p>Tipo de variable</p> <p>Escala de medición</p> <p>Indicador</p>	<p>Tiempo de convivencia sexual sin uso de método de barrera</p> <p>Se interrogará en relación al tiempo de convivencia sexual sin método de barrera</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Razón</p> <p>Tiempo transcurrido en meses</p>

Variables de Control	
<p>Antecedente personal de preeclampsia:</p> <p>Operacionalización:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador:</p>	<p>Ocurrencia de preeclampsia en embarazos previos.</p> <p>Lo referido por la paciente.</p> <p>Cualitativa.</p> <p>Nominal.</p> <p>1) No 2) Si 3) No Sabe 4) Desconoce</p>
<p>Semanas de gestación</p> <p>Operacionalización:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador:</p>	<p>Tiempo de gestación al momento de la entrevista</p> <p>Se calculará considerando la fecha de última regla, confirmada por medición de fondo uterino.</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Razón</p> <p>Semanas de gestación</p>
<p>Número de gestas:</p> <p>Operacionalización:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador:</p>	<p>Número de veces que se ha embarazado una mujer durante su vida reproductiva (incluyendo abortos).</p> <p>Numero de embarazos referidos por la paciente.</p> <p>Cuantitativa.</p> <p>razón</p> <p>Número de embarazos</p>
<p>Número de partos.</p> <p>Operacionalización:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador:</p>	<p>Número de productos de la concepción obtenidos vía vaginal.</p> <p>Numero de partos referidos por la paciente.</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Razón</p> <p>Número de partos</p>

<p>Abortos:</p> <p>Operacionalización:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador:</p>	<p>Número de interrupciones del embarazo antes de la viabilidad fetal previos al embarazo actual</p> <p>Los referidos por la madre en el interrogatorio</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Razón</p> <p>Número de abortos</p>
<p>Cesáreas</p> <p>Operacionalización:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador</p>	<p>Número de productos de la concepción obtenidos vía abdominal.</p> <p>Numero de cesáreas referidas por la madre</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Razón</p> <p>Número de cesáreas</p>
<p>Embarazos gemelares</p> <p>Operacionalización:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador:</p>	<p>Embarazo que presenta dos productos de la concepción de manera simultanea Se interrogará a la embarazada sobre el antecedente de embarazo gemelar.</p> <p>Cualitativa</p> <p>Nominal dicotómica</p> <p>1) No 2) SI</p>
<p>Mes de embarazo que inicia Control Prenatal Institucional:</p> <p>Operacionalización:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador:</p>	<p>Mes gestacional en que inicia Asistencia médica y seguimiento del embarazo</p> <p>Acción de haber acudido a la atención prenatal en cualquier mes gestacional</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Razón</p> <p>Lo referido por la paciente.</p>

<p>Numero De Consultas De Control Prenatal:</p> <p>Operacionalizacion:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador:</p>	<p>Numero de consultas otorgadas durante el embarazo</p> <p>Número de consultas prenatales que recibió la paciente, corroboradas por expediente clínico</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Razón</p> <p>No. de consultas otorgadas</p>
<p>Índice de Masa Corporal (IMC)</p> <p>Operacionalizacion:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador:</p>	<p>Medida antropométrica, que cuantifica la masa corporal por metro cuadrado, y que se utiliza para determinar el grado de obesidad en una persona.</p> <p>Cociente de dividir el peso entre la talla al cuadrado (Peso/Talla²).</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Razón.</p> <p>kg/m²</p>
<p>Tensión arterial sistólica</p> <p>Operacionalizacion:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador:</p>	<p>Volumen de expulsión sistólico</p> <p>Se refiere a la tensión arterial sistólica medida en mmHg</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Continua</p> <p>MmHg</p>
<p>Tensión arterial diastólica</p> <p>Operacionalizacion:</p> <p>Tipo de variable:</p> <p>Escala de medición:</p> <p>Indicador:</p>	<p>Resistencia periférica, o sea la relación entre el continente vascular y el contenido sanguíneo regula los valores de la tensión diastolica</p> <p>Se refiere a la tensión arterial diastólica medida en mmHg</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Continua</p> <p>MmHg</p>

Albuminuria	Presencia de albúmina en orina
Operacionalización:	Búsqueda de albúmina en orina de 24 hrs.
Tipo de variable:	Cuantitativa
Escala de medición:	Razón
Indicador	Mg/lit de albúmina

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Análisis Univariado: Para las variables cuantitativas se utilizarán medidas de tendencia central y de dispersión como la media (μ) y desviación estándar (DE). Para las variables cualitativas se utilizarán frecuencias simples, razones y proporciones, para caracterizar a la población de estudio.

Se realizará prueba **t de Student** para identificar la diferencia de medias de variables continuas de los casos comparados con los controles.

Análisis Bivariado: Se utilizarán tablas cuadradas para contrastar a la población expuesta y la no expuesta en forma dicotómica y como prueba de hipótesis se utilizará la Ji de Mantel y Haenszel (J_{MH}), para evaluar gradiente biológico de variables continuas la Ji de tendencia. Para demostrar la fuerza de asociación se obtendrá la razón de momios pareada (RM) por categorías comparada con la exposición basal y se calcularán los intervalos de confianza al 95% y valor de $p < 0.05$.

Análisis Estratificado: En los casos en que se observe un efecto confusor éste se controlará mediante este análisis.

Análisis Multivariado: Se utilizará un modelo de regresión logística condicional que permita explicar la contribución independiente de las variables con respecto a la ocurrencia del evento, controlando las variables potencialmente confusoras.

ASPECTOS ÉTICOS.

Los requisitos éticos generales que soportan la investigación son:

Los sujetos participantes serán informados acerca de los objetivos y métodos del estudio, manteniendo la libertad de abandonar el estudio en cualquier momento que lo deseen y sin interferir esto último con la relación medico-paciente.

- ✦ Según el reglamento de la Ley General de Salud; con respecto a investigaciones en esta materia, se considera a este estudio factible y sin riesgo, ya que el procedimiento que se realizara no compromete la integridad física, moral o emocional de las personas que participen.
- ✦ Se utilizara una carta de consentimiento informado, para cada una de las pacientes participantes.

Organización del estudio.

Previo consentimiento de las autoridades hospitalarias, e información del proyecto de investigación se procederá a:

- **Identificación de casos** en área de hospitalización, en piso y servicio de urgencias en el H.G.Z. No. 4.
- **Identificación de controles** por medio de listados que se obtendrán en los servicios de Enfermería Materna Infantil (EMI) , Trabajo social, listado nominal de embarazadas en control prenatal por consultorio en Unidad de Medicina Familiar. Se procederá a realizar la búsqueda de pacientes que tengan las mismas semanas de gestación y procedan de la misma población fuente del caso (U.M.F. y Consultorio).
- Recolección de consentimiento informado del universo de trabajo de la zona de servicios médicos de H.G.Z. No. 4."Luis Castelazo Ayala".

- Llenado del cuestionario de factores de riesgo en su totalidad con apoyo de la paciente y expediente clínico (los datos obtenidos serán estrictamente confidenciales).
- Selección de la muestra sobre la base de los criterios establecidos, y completar el tamaño mínimo de muestra.

Instrumentos de recolección de datos.

Se utilizará cuestionario validado, **POR MEDIO DE PRUEBA PILOTO** anexo para el registro de la información, utilizando como fuentes de información, la entrevista directa a la embarazada y los datos relacionados con, antecedentes familiares y personales de preeclampsia-eclampsia, historia gineco-obstetricia, laboratorio y marcadores inmunológicos.

Con respecto a posibles errores relacionados al instrumento de medición (cuestionario) se ha establecido la definición operacional de las variables con la finalidad de reducir evitar imprecisiones en las variables de estudio, especificando en el instrumento los criterios ó indicadores de la medición de dichas variables.

Prueba Piloto

Previo a la aplicación del instrumento se realizará una prueba piloto, a fin de determinar su calidad y los ajustes que amerita. Se espera llevar a cabo el proyecto piloto destinado a formular los procedimientos operativos de la investigación que incluye:

1. Que permita validar el instrumento de medición e identificar dificultades para su llenado.
2. Verificar que el cuestionario utilizado sea el adecuado a la población de estudio.
3. Identificar cual es el tiempo promedio de llenado del cuestionario.

La prueba piloto será aplicada a un grupo de 20 pacientes que asistan a H.G.O. No. 4 que serán seleccionados al azar entre los pacientes que se encuentren hospitalizadas. Estos pacientes no serán incluidos en la etapa de recolección definitiva.

INSTRUMENTOS DE MEDICION.

Medición de la presión arterial.

Se realizara determinación de la presión arterial por medio de esfigomanometro de mercurio, el observador debidamente instruido y con capacidad auditiva normal. El aparato debe estar en buenas condiciones tanto la columna de mercurio, la válvula de expulsión de aire y el brazalete siendo este ultimo de una anchura de 12.5 cm. y su longitud suficiente para envolver por lo menos las 2/3 partes del brazo.

El manómetro debe colocarse sobre una superficie horizontal, la persona debe estar sentada con el brazo totalmente descubierto, se ajusta el brazalete, localizando el observador el pulso braquial, y colocando la campana del estetoscopio sobre la arteria braquial. A continuación se insufla rápidamente al brazalete a 20-30 mmhg por encima de presión a la que ya no puede percibirse el tacto del pulso.

Posteriormente se desinfla paulatinamente a una velocidad uniforme de 2 a 3 mmHg. Por segundo, observando continuamente la columna de mercurio. Se determina la presión sistólica cuando se ausculta el primer ruido arterial (fase 5 de korotkoff) determina la presión diastolica.

Medición de proteínas en orina.

Realizará medición cualitativa de proteínas en orina por medio de una tira reactiva en orina de 24 hrs, o bien 3 + a 4+ en un examen semicuantitativo con una tira reactiva, en una muestra de orina tomada al azar en la preeclampsia severa.

Análisis inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA).

Se realizara detección de anticuerpos titulares para INTERFERON GAMA (IFN-gamma) e INTERLEUCINA 2(IL-2), el procedimiento de laboratorio es similar para cada medición, únicamente cambia el anticuerpo a utilizar.

Se fijan en un pozo de plástico microtitulado o a cuentecillas. Se agrega el suero del paciente y se elimina el exceso de proteínas por medio de lavado y centrifugación. La inmunoglobulina adherente puede detectarse cuando se agrega el sustrato de la enzima, Finalmente se agrega el sustrato de la enzima; se forma color y se mide mediante un espectrofotómetro. Esta prueba también puede adaptarse para detectar antígenos, colocando el anticuerpo en la superficie plástica. Las valoraciones de ELISA son pruebas con alta sensibilidad (95%) Debido a que en la población de estudio no existen valores de normalidad predeterminados se establecerán las comparaciones entre casos y controles a partir de los resultados obtenidos.

RECURSOS:

TIEMPO: Se realizará el estudio del 1ro. de Marzo al 31 de Junio del 2003.

RECURSOS HUMANOS: La recolección de la información la realizará el investigador, con apoyo de los servicios involucrados en la referencia, quienes proporcionaran casos y controles.

RECURSOS FÍSICOS: Instalaciones del H.G.O. No. 4, U.M.F y área de informática de la Coordinación de Salud Publica del IMSS.

RECURSOS MATERIALES: Laboratorio de inmunológica del H.G.O. No. 4, Hojas de cuestionario, expedientes clínicos, lápiz, bolígrafo, mesa, escritorio de trabajo, computadora, Impresora, disquetes 3 ½ y CD.

SUPERVISIÓN Y COORDINACIÓN: Estará a cargo del titular del modulo de Investigación así como asesores de tesis, en la residencia de Epidemiología.

CAPTURA DE DATOS Y ANÁLISIS: La captura de datos se realizara en el Programa Epi Info 6.

Para el análisis de los datos, se utilizaran los paquetes estadísticos Epi Info 6 y SPSS.

Para el análisis multivariado el Paquete estadístico Egret.

RECURSOS DE LABORATORIO.

NO	MATERIAL	UNIDAD	CANTIDAD
1	Aguja vacutainer para toma y recolección de muestras, desechables 21g X38 ml (verde) marca Beckton dickinson, Caja con 100	Caja	6
2	Tubo de ensaye vacutainer tapón rojo/gris SST con gel separador y activador de la coagulación de 6 ml, 13 X100 mm. marca Beckton Dickinson Caja con 100	Caja	6
3	Torundas de Algodón paquete con 1000 pzas. Marca PROCTEC	Paquete	1
4	INTERFERON-GAMMA (IFN- γ) ELISPOOT KIT Componentes: Placa 96 posos con anticuerpos. Reactivos de color, bufer para lavado, anticuerpos determinantes, bufer de dilucion, control positivo . Marca R&D	Kit	6
5	INTERLEUCINA 2 (IL-2) ELISPOOT KIT Componentes: Placa 96 posos con anticuerpos. Reactivos de color, bufer para lavado, anticuerpos determinantes, bufer de dilucion, control positivo . Marca R&D	Kit	6

VIII. BIBLOGRAFIA.

1. Trejo-Ramírez CA. Mortalidad materna. Evolución de su estudio en México en los últimos 25 años. *Ginecol Obstet Mex* 1997;65(8):317-325.
2. Velasco MV, Navarrete HE, Cardona PJA, Madrazo NM. Mortalidad materna por preeclampsia-eclampsia en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-1996. *Rev. Med IMSS* 1997;35(6):439-444.
3. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstret Gynecol* 1998;179:1359-75.
4. Alarcón F, Velasco V, Juárez, y col. Norma Técnica Médica para la Prevención y Manejo de la Preeclampsia-eclampsia. IMSS, México DF 1995:1-30
- 5.- BronsensIA, Dixon HG, Robertson WS. Fetal growth retardation and thr arteries of the plasental bed. *Br J obstet Gynaecol.* 1977; 84: 656-663.
- 6.-Pijnenborg R, Robertson WB, Bronsens I, Dixon G. Review article: Trophoblast invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals. *Placenta* 1981-1; 2:71-91.
- 7.- Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM. PEE is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:908-914.
- 8.- Stirrat GM. The inmunology of hipertension in pregnancy. In: Sharp F, Symonds EM, eds. *Hypertension in pregnancy.* Ithaca, NY: Penitalogy Press 1987;249-254.
- 9.- Fuller Af. Schiiff y Knapp RC. Inmunity trofoblast and trofoblastic neoplasia. *Clin Obstet Ginecol* 1977; 20:681-687.
- 10.- Billington Wd. The inmunology of trophoblast. *Inmunology of human reproduction.* Scott JS y Jones WR. Academic press Londres 1976. Pag 81
- 11.- Redman CWG. Current topic: PEE and the placenta. *Placenta* 1991; 12: 301-308.
- 12.- Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science* 1990; 248: 220-228.
- 16.- Clark DA. Decidua-placenta inmunologic interactions. In: Chaouat G, de. *The inmunology of the fetus.* Boca Raton, FL: CRC, 1990: 161-167.
- 17.- Favier R. Presence of elevated serum interleukin-2 levels in pregnant women. *N Engl J Med* 1990; 322: 270-278.

- 18.- Chesley LC. Alteraciones hipertensivas en el embarazo En: Gleicher. Medicina clínica en obstetricia. Argentina: Panamericana, 1996:861-888
19. Mogren I, Höberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial Occurrence of Preeclampsia. Epidemiol 1999;10(5):518-522.
- 20.- López -Llera M. La toxemia del embarazo 2ª. Ed. México, Limusa;1993.
- 21.- Lazarchick J, Stubbs TM, Romein L, Van Dorsten JP, Loadholt CB. Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. AM J Obstet Gynecol 1986;154:1050-1067.
- 22.- Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of PEE and eclampsia in the descendants of eclamptic women. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 898-908.
- 23.- Hustin J, Schaaps JP. Ecocardiographic and anatomy studies of the maternotrophoblastic border durin the first trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 162-168.
- 24.- Robertson WB, Khong TY. Pathology of the uteroplacental bed. In: Sharp F, Symonds EM, eds. Hypertension in pregnancy. Ithaca, NY: Perinatology Press, 1987:101-108.
- 25.- Villagran CM. Identificación de factores de Riesgo para el Desarrollo de Preeclampsia. Tesis México 1994.
- 26.- Villanueva LA, Pedernera E, García-Lara E. Bases fisiopatológicas de la preeclampsia: una hipótesis. Ginec y Obst Mex. 1999;67:246-252.
- 27.- O'brien WF. The prediction of preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 1992;35(2):351-362.
- 28.- Robillard PY y col. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. Lancet 1994;344(8):973-5
- 29.- Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. Lancet 1993;341(5):1447-1454.
- 30.- Mateo Sanes HA, Pineda Fernández J. Enfermedad Hipertensiva aguda del embarazo. Rev Perinatol 1994 Abril-Junio 9(2):1-13
- 31.- Vinatier D, Monnier JC. Pre-eclampsia: physiology and immunological aspects. Eur J Obst Gynecol Rep Biol 1995;61:85-97

- 32.- Buitron García F, Oropeza Rechy G, Bravo Gutiérrez Rebeca, Villafuentes Canales J. Buitron López F. Aspectos inmunológicos sobre la etiología de la toxemia gravídica. *Ginec Obstet Mex* 1996;64:131-4.
- 33.- Williams. *Obstetricia: Transtornos hipertensivos del embarazo*. 4ª. Ed Barcelona España Masson 1996:753-806
- 34.- Gleicher. *Medicina clínica en obstetricia: Alteraciones hipertensivas en el embarazo*. 5ª. Red. Argentina Panamericana 1996:861-888
- 35.- Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:160-72.
- 36.- Zamorski MA, Green LA. Preeclampsia and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am Fam Physician*. 1996;53(5):1595-1604.
13. Goiran PD, Mignot TM, Ferre F Embryo-maternal interaccion at the implantation site. A delicate equilibrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83:85-100.
- 14.- Liston WA, Kilpatrick DC. Is genetic susceptibility to preeclampsia conferred by homozygosity for the same single, recessive gene in mother and fetus? *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 1079-1086.
- 15.- Hoff C, Peevy K, Giattina K, Spinnato JA, Peterson RDA. Maternal-fetal HLA-DR relationships and pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 1007-1012.
- 37.- O'Brien WF. The prediction of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35(2):351-362
- 38.- Abi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, Frankowski RF, Willmore LJ. Case-Control Study of The Risk Factors for Eclampsia. *Am J Epidemiol* 1995;142:437-41
- 39.- 27. Romero Adrián T, Ruiz A, Molina Vílchez R, González E, Taborda J, Estévez J. Concentraciones séricas de interleucina-10 en embarazadas normales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59(3):177-179.
- 40.- Gratacós E, Filella X, Palacio M, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. Interleukin-4, Interleukin-10, and Granulocyte-Macrophage colony stimulating

factor in second trimester serum from women with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;92:849-853

41.-Dekker GA, Sibai BM. Immunobiology of preeclampsia. *Sem Perinatol* 1999;23(1):24-33.

42. Omu AE, Al-Qattan F, Diejomach ME, Al-Yatama M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: Pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:675-680.

43.- Roger BB, Bloom SL, Leveno KJ. Atherosclerosis revisited: Current concepts on the pathophysiology of implantation site disorders. *Obstet Gynecol Survey* 1999;54(3):189-195.

44.-. Eneroth E, Remberger M, Vahline A, Ringden O. Increased serum concentrations of interleukin-2 receptor in the first trimester in women who later developed severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:591-593.

45.- Molina Vílchez R, Romero Adrián T, Ruiz A. Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia. *Gac Méd Caracas*. 1999;107:505-516.

46.- Robillard, P.-Y., Hulsey, T.C., Alexander, G.R., Keenan, A., de Caunes, F., Papiernik, E., Paternity patterns and risk of preeclampsia in the last pregnancy in multiparae. *J.Reprod. Immunol.* 1993.24, 1–12.

47. Dekker, G.A., Robillard, P.Y., Hulsey, T.C., Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: a review of corroborative epidemiologic studies. *Obstet. Gynecol. Survey* 1998. 53, 377–382.

48.- Trupin, L.S., Simon, L.P., Eskenazi, B., Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 1996.7, 240–244.

49.- Klonoff Cohen, H.S., Savitz, D.A., Cefalo, R.C., McCann, M.F., An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *J. Am. Med. Assoc.* 1989. 262, 3143–3147.

50.- Robillard, P.-Y., Hulsey, T.C., Perianin, J., Janky, E., Miri, E.H., Papiernik, E., 1994. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 344, 973–975.

- 51.- Hoy, J., Venn, A., Halliday, J., Kovacs, G., Waalwyk, K., Perinatal and obstetric outcomes of donor insemination using cryopreserved semen in Victoria, Australia. *Hum. Reprod.* 1999. 14, 1760–1764.
- 52.- Abdalla, H.L., Billet, A., Kan, A.K.S., et al.,. Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998. 105, 332–337.
- 53.- Mogren I, Höberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial Occurrence of Preeclampsia. *Epidemiol* 1999;10(5):518-522.
- 54.- Danforth. *Obstetricia y Ginecología: Transtornos hipertensivos gestacionales* Ed. Mc Graw-Hill, 1990:431-451
- 55.- Chesley LC. Alteraciones hipertensivas en el embarazo En: Gleicher. *Medicina clínica en obstetricia.* Argentina: Panamericana, 1996:861-888
- 56.- Mogren I, Höberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial Occurrence of Preeclampsia. *Epidemiol* 1999;10(5):518-522.
- 57.- Vigil-de Gracia PE, Tenorio-Marañón RT, Cejudo-Carranza E, Helguera-Martínez A, García-Cáceres E. Diferencias entre preeclampsia, síndrome de Hellp y eclampsia, evaluación materna. *Ginecol. Obstet. Méx* 1996;64(8):377-382
- 58.- Eras, J.L., Saftlas, A.F., Triche, E., Hsu, C.D., Risch, H.A., Bracken, M.B.,. Abortion and its effects on risks of preeclampsia and transient hypertension. *Epidemiology* 2000: 11, 36–43.
- 59.- Misra DP, Kiely JL. The Association Between Nulliparity and Gestational Hypertension. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(7):851-855
- 60.- Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G. Epidemiology of Pregnancy-induced Hypertension. *Epidemiol Rev* 1997;19(2):218-232
- 61.- Dyer AR, Elliott P, Shipley M. Body Mass Index Versus Height and Weight in Relation to Blood Pressure. *Am J Epidemiol.* 1990 131(4):589-596
- 62.- Sánchez-Pérez HJ, Ochoa-Díaz López H, García-Gil M, Martín-Mateo M. Bienestar Social y Servicios de Salud en la Región Fraylesca de Chiapas: el uso de servicios de atención prenatal. *Salud Pública Méx* 1997; 30(6):530-538
- 64.-Velasco Murillo V, Navarrete Hernández E, Cardona Pérez JA, Madrazo Navarro M. Mortalidad materna en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-1996. *Rev Med IMSS* 1997; 35(5):377-383

- 65.- Nakajima H. Día Mundial de la Salud 1998: Maternidad segura. Epidemiol (Méx). 1998.15:1-24.
- 66.- Lopez LM, diaz-de leon MP,Rodríguez JA, Ayala AR. Preeclampsia-eclampsia: un problema médico diferido. Gac Med Méx 1999; Volumen 135(04): 397-405
- 67.- Trejo Ramírez CA. Mortalidad materna Evolución de su estudio en México en los últimos 25 años. Ginec y Obst Mex. 1997;65:317-325
- 68.- Hernandez VM, Saldaña QL, Álvarez MM, Valdez ME. Los métodos de planificación familiar de barrera como factor de riesgo que predispone a la presencia de preeclampsia. Ginecol Obstret Mex 2000; Volumen 68 (8):333-338.
- 69.- Li, D.K., Wi, S., 2000. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. Am. J. Epidemiol. 151, 57–62.
- 70.- Robillard, P.-Y., Hulsey, T.C., Dekker, G.A., Revisiting the epidemiological Standard of preeclampsia: primigravidity or primipaternity? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1999. 84, 37–41.
- 71.- Morcos, R.N., Bourguet, C.C., Prabcharan, P.S.G., Khawli, O., Krew, M.A., Eucker, J., Skarote, P.,. Pregnancy-induced hypertension and duration of sexual cohabitation. J. Reprod. Med. 2000. 45, 207–212.
- 72.- Koelman, C.A., Coumans, A.B.C., Nijman, H.W., Doxiadis, I.I.N., Dekker, G.A., Claas, F.H.J., 2000. Correlation between oral sex and a low incidence of preeclampsia: a role for soluble HLA in seminal fluid? (Hypothesis). J. Reprod. Med. 46, 155–166.
- 73.- Schelesselman JJ. Case-control studies: design, conduct, analisis. En Sample Size, ed Oxford University Press. Inc. EUA, 1982;145-68.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ANEXOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para participación en proyecto de investigación clínica

México DF; a _____ de _____ del 2003

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado:

“Asociación entre los factores de riesgo de tipo inmunológico para el desarrollo de preeclampsia-eclampsia y la presencia de Interferón Gamma e Interleucina-2”

Registrado ante el comité local de investigación médica con el número: _____.

El objetivo de este estudio es:

Aportar conocimiento acerca de etiología para desarrollar preeclampsia-eclampsia.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en contestar un cuestionario aplicado por el investigador y aceptar una toma de muestra sanguínea posterior a este.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio que son los siguientes: dolor en el sitio de punción para obtención de muestra.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi control y tratamiento, así como a responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaron a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación del proyecto.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del instituto mexicano del seguro social.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma de paciente

Dr. Alfredo Vargas Valerio
Mat. 11562943

Testigo

Testigo

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

“Asociación entre los factores de riesgo de tipo inmunológico para el desarrollo de preeclampsia-eclampsia y la presencia de Interferón Gamma e Interleucina-2”

ACTIVIDADES	M E S E S													
	Ene. 2003	Feb. 2003	Mar. 2003	Abr. 2003	May. 2003	Jun. 2003	Jul. 2003	Ago. 2003	Sep. 2003	Oct. 2003	Nov. 2003	Dic. 2003	Ene. 2004	Feb. 2004
1. Prueba piloto.	■													
2. Modificaciones al Cuestionario.		■												
3. Análisis de la prueba piloto.			■											
4. Recolección de datos.			■	■	■	■	■							
5. Validación de datos.						■	■							
6. Procesamiento de datos.							■	■	■					
7. Análisis estadístico.									■	■				
8. Elaboración de resultados.										■				
9. Elaboración de la Presentación.										■	■			
10. Elaboración de Conclusiones.											■			
11. Redacción de escrito o Artículo científico.												■		
12. Actividades de difusión.													■	
13. Envío para publicación.														■

PLANEADO



FECHA DE INICIO: _____

REALIZADO



FECHA DE TÉRMINO: _____



COORDINACION DE SALUD PÚBLICA

“Asociación entre los factores de riesgo de tipo inmunológico para el desarrollo de preeclampsia-eclampsia y la presencia de Interferón Gamma e Interleucina-2”

Instrucciones: El llenado del cuestionario se realizara con respuestas de la paciente y datos clínicos obtenidos del expediente medico de la misma.

Se utilizara el término ***“hipertensión inducida por el embarazo”*** para referirse a preeclampsia eclampsia solo durante la aplicación del cuestionario.

Los datos obtenidos en este cuestionario son totalmente confidenciales y para uso exclusivo de la investigación

1.- FOLIO __ __ __	2.- FECHA __ __ __ __ __ __	1. __ __ __
3.- (1) <i>Control</i>	(2) <i>Caso</i>	3. __
4.- (1) UMF No.____ (Consultorio:____ Turno: ____)	(2) GINECO 4	4. __
5.- No. de afiliación: __ __ __ __ __ __ __ __ __ __ __ __ __ __ __		
<u>I. FICHA DE IDENTIFICACION:</u>		
6.- ¿Que edad tiene actualmente: _____ años.		6. __
7.- ¿Cual es su estado civil actual?		7. __
1.- Soltera 2.- Casada por 1ª vez 3.- Casada 2ª Vez 4.- Divorciada		
5.- Unión Libre 6.- Viuda 7.- No responde		
8. Al momento de la entrevista ¿la paciente cuenta con alguno de los siguientes signos registrados en el expediente clínico?		
8.1.- Aumento de la presión diastolica	1) No 2) Si	8.1 __
8.2.- Proteinuria en orina de 24 hrs.	1) No 2) Si	8.2 __
8.3.- Edema generalizado.	1) No 2) Si	8.3 __
9.- De acuerdo al diagnostico dado por el especialista la paciente cursa con:		9. __
0) Embarazo normal 1) Preeclampsia Leve		
2) Preeclampsia Severa 3) Eclampsia		
<u>II. ANTECEDENTES FAMILIARES:</u>		
10.- ¿Alguno de sus familiares tiene antecedentes de haber padecido hipertensión inducida por el embarazo?		10. __ __ . __

1) NO 2) SI 3) No Sabe

11. ¿Que familiar desarrollo la enfermedad?:

1.- Madre 2.- Hermana 3.- Tía 4.- Prima 5.- Hija

11. |__| |__| . |__|

III. ANTECEDENTES PERSONALES:

12.- ¿Durante sus embarazos previos presento antecedentes de hipertensión inducida por el embarazo?

1) NO 2) SI 3) No sabe 4) Desconoce

12. |__| |__| . |__|

IV. DATOS GINECO-OBSTETRICOS

13.- Menarca (edad de la primera menstruación): _____ años.

13. |__| |__|

14.- Inicio de vida sexual (años de edad): _____ años.

14 |__|

15.- Fecha de Última Regla (Día/Mes/Año): ___/___/___.

15 |__|

16.- ¿Cuantas semanas de gestación (embarazo) tiene al momento del estudio? _____ semanas.

16 |__|

17.- Número de Gestaciones (Numero de Embarazos):_____.

17. |__|

18.- Numero de Partos: _____

18. |__|

19.- Numero de Abortos: _____

19. |__|

20.- Numero de Cesáreas: _____

20. |__|

21.- ¿Ha tenido algún embarazo gemelar?

21. |__|

1) NO 2) SI

22.- ¿Intervalo entre el ultimo embarazo y el actual? _____ meses

22. |__|

23 ¿Utilizó algún método de contracepción (planificación) previo al embarazo?

23. |__|

1) NO 2) SI 3) No Contesto

24.- ¿Qué método contraceptivo utilizo previo al embarazo actual?

24. |__|

1) Hormonales Orales 2) Hormonales inyectables 3) DIU
4) Preservativo 5) diafragma 6) espuma o crema espermaticida
7) Ritmo 8) coito interrumpido 9) Otro (Cual: _____)

25.- Si la respuesta anterior es el uso de algún método de barrera, ¿cuanto tiempo se utilizo antes del embarazo actual? _____ meses

25. |__|

26. |__| |__|

26.- Si utilizó otros métodos, ¿cuanto tiempo los utilizo antes de su embarazo actual ? _____ meses

27. |__|

27.- ¿El embarazo actual corresponde a una nueva pareja?

1) No 2) Si 3) No Responde

28. |__| |__|

28.- ¿Cuanto tiempo de convivencia sexual tuvo con su pareja previa al embarazo? _____ meses

29. |__| |__|

29. ¿A partir de que mes de embarazo inicio su control prenatal? _____ mes

30. |__| |__|

30.- ¿Cuantas consultas de control prenatal ha recibido? _____

V. EXPLORACIÓN FISICA.

31.- Peso habitual previo al embarazo en kilos: |__| |__|. |__|

31. |__|

32.- Talla: |__| |__| |__| cm.

32. |__| |__| |__|

33.- Índice de masa corporal |__| |__|. |__| kg/m²

33. |__|

34.- ¿Que tensión arterial sistólica presenta la paciente al momento de la entrevista?

SISTOLICA |__| |__| |__| mm/Hg.

34. |__| |__| |__|

35.- ¿Que tensión arterial diastólica presenta la paciente al momento de la entrevista?

DIASTOLICA |__| |__| |__| mm/Hg.

35. |__| |__| |__|

VI. LABORATORIO

36.- De acuerdo a la medición de Albúmina en orina ¿cuanto se encontró? _____ gr.

36. |__| |__| |__|

VII. MARCADORES INMUNOLÓGICOS

37.- Interleucina 2 _____ pg/ml

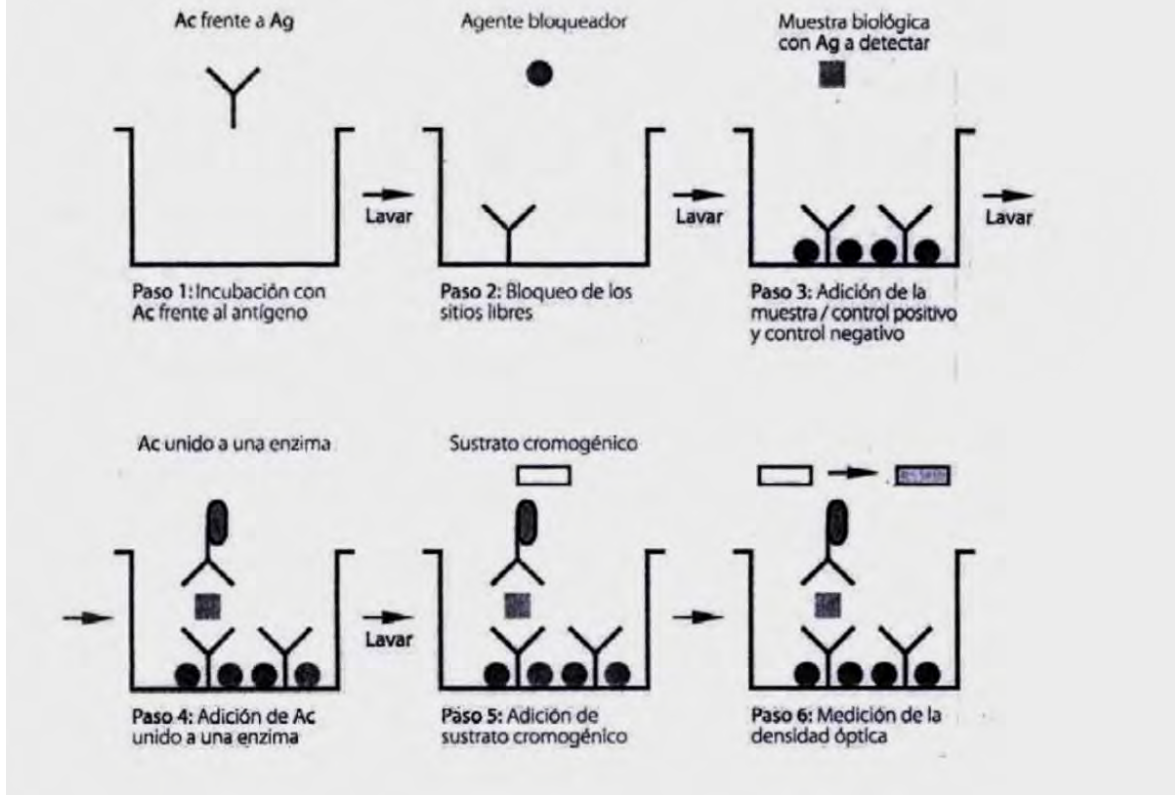
37. |__| |__|

38. Interferón Gama _____ pg/ml

38. |__| |__|

Ensayos Inmunoenzimáticos "ELISA"

ELISA doble sándwich para la detección de Antígeno



PROCEDIMIENTO DE LABORATORIO PARA DETERMINACION DE INTERLEUCINA-2 E INTRFERON GAMA.

Tabla 1

Characteristics	Cases (n= 200)	Controls (n= 200)	t student	P
Maternal age	28.4± 5.6	25.5± 5.0	92.7	0.001
Gestational age at delivery (wk)	36±4	36±4	177.9.	0.4
Parity	2 ± 1	1.91±1.1	7.1	0.19
Prenatal care visits	6±3	6±2	42.8	0.8
Pre-pregnancy weigth	64.1 ± 11.9	58.6 ± 9.9	-4.94	0.0001
Height	1.57± .06	1.56±. 0.07	-0.598	0.5
Body mass index	23.93± 3.97	25.96±4.47	-4.79	0.098

Risk Factors	Cases	%	Controls	%
Maternal Age				
16-19	110	55	141	70.5
20-29	7	3.5	27	8.5
30-35	56	28	32	16
More 35 years old	27	13.5	10	5
Antecedent of preeclampsia				
No family and no personal history	157	78.5	176	88
No history family, yes personal	22	11	15	7.5
History family and personal of preeclampsia	21	4.5	9	10.5
Pre-pregnancy body mass index				
> 25.00 kg/m ²	100	50	124	62.3
25.01-29.9 kg/m ²	68	34	57	28.6
> 30.00 kg/m ²	32	16	18	9
Smoking during pregnancy				
No	196	98	197	98.5
Si	3	1.5	4	2
Urinary tract infection during pregnancy				
No	135	67.5	129	64.5
Yes	65	35.5	71	32.5
Prenatal care visits				
> 3 visits	164	82	175	87.5
< 3 visits	36	18	25	12.5

Risk factor	Unadjusted odds ratio	(95% CI)	Value <i>p</i>
Maternal age (yrs)			
16-19	0.52	(0.21,1. 28)	0.16
20-29	1.00		
30-35	2.37	(1.36,4.12)	0.002
>35	3.09	(1.43, 6.72)	0.004
Family history of preeclampsia			
No	1.00		
Yes	2.33	(1.07,5.09)	0.03
Preeclampsia in a previous pregnancy			
No	1.00		
Yes	1.57	(0.80,3.07)	0.18
Pre-pregnancy body mass index			
> 25.00 kg/m ²	1.00		
25.01-29.9 kg/m ²	1.44	(0.97,2.28)	0.12
> 30.00 kg/m ²	2.13	(1.12,4.02)	0.02
Smoking before pregnancy			
No	1.00		
Yes	0.95	(0.62,1.46)	0.83
Smoking during pregnancy			
No	1.00		
Si	1.33	(0.29,5.95)	0.70
Urinary tract infection during pregnancy			
No	1.00		
Yes	0.87	(0.58,1.32)	0.53
Prenatal care visits			
> 3 visits	1.00		
< 3 visits	1.50	(0.87,2.57)	0.41

Association (odds ratio) between risk factors and subsequent risk of preeclampsia. Analysis unadjusted and adjusted

Risk factor	Unadjusted odds ratio	95% Confidence interval	Adjusted Odds ratio *	95% Confidence interval
Maternal age (yrs)				
16-19	0.52	(0.21,1.28)	0.50	(0.18,1.36)
20-29	1.00			
30-35	2.37	(1.36,4.12)	2.62	(1.43,4.81)
>35	3.09	(1.43, 6.72)	2.80	(1.22,6.45)
Antecedent of preeclampsia				
No family and no personal history	1.00			
No history family , yes personal	1.20	(0.54,2.68)	1.20	(0.54,2.683)
History family and personal of preeclampsia	2.99	(1.25,7.13)	2.99	(1.25,7.13)
Pre-pregnancy body mass index				
<25.00 kg/m ²	1.00			
25.01-29.9 kg/m ²	1.44	(0.97,2.28)	1.18	(0.70,1.98)
> 30.00 kg/m ²	2.13	(1.12,4.02)	2.01	(0.98. 4.14)
Smoking during pregnancy				
No	1.00			
Yes	1.33	(0.29, 5.9)	1.79	(0.31,10.75)
Urinary tract infection during pregnancy				
No	1.00			
Yes	0.87	(0.58,1.32)	1.03	(0.65,1.64)
Prenatal care visits				
> 3	1.00			
< 3	1.50	(0.87,2.57)	1.56	(0.85,2.87)

* The analysis includes only parous cases and controls.

Table 4. Results of multivariate analysis, conditional logistic regression of variables associated with preeclampsia.

Risk factor	Ajusted Odds ratio	95% Confidence interval
Maternal age (yrs)		
16-19	0.50	(0.18,1.36)
20-29	1.00	
30-35	2.62	(1.43,4.81)
>35	2.80	(1.22,6.45)
Antecedent of preeclampsia		
No family and no personal history	1.00	
No history familiy , yes personal	1.20	(0.54,2.683)
History family and no personal	2.99	(1.25,7.13)
Pre-pregnancy body mass index		
>25.00 kg/m ²	1.00	
25.01-29.9 kg/m ²	1.16	(0.69,1.94)
> 30.00 kg/m ²	1.95	(0.95,3.99)
Smoking during pregnancy		
No	1.00	
Yes	1.79	(0.31,10.15)
Prenatal care visits		
> 3	1.00	
< 3	1.53	(0.83, 2.80)

Deviance 240.49 Likelihood ratio statistic 18.771 $p < 0.001$

Model ajusted for maternal age (yrs), Antecedent of preeclampsia, Pre-pregnancy body mass index, smoking during pregnancy , prenatal care visits

Tabla 1

Características	Casos (n= 200)	Controles (n= 200)	t student	p
Edad materna	28.4± 5.6	25.5± 5.0	92.7	0.001
Edad gestacional al parto(semanas)	36±4	36±4	177.9.	0.4
No. de gestaciones	2 ± 1	1.91±1.1	7.1	0.19
Consultas de atención prenatal	6±3	6±2	42.8	0.8
Peso previo al embarazo	64.1 ± 11.9	58.6 ± 9.9	-4.94	0.0001
Talla	1.57± .06	1.56±. 0.07	-0.598	0.5
Índice de masa corporal (IMC)	23.93± 3.97	25.96±4.47	-4.79	0.098

Tabla 2

Factores de riesgo	Casos	%	Controles	%
Edad Materna				
16-19	110	55	141	70.5
20-29	7	3.5	27	8.5
30-35	56	28	32	16
Más de 35 años	27	13.5	10	5
Antecedente de preeclampsia				
No antecedente familiar y no antecedente personal de preeclampsia	157	78.5	176	88
No antecedente familiar y con antecedente personal de preeclampsia	22	11	15	7.5
Antecedente familiar y antecedente personal de preeclampsia	21	4.5	9	10.5
Índice de masa corporal previo al embarazo				
> 25.00 kg/m ²	100	50	124	62.3
25.01-29.9 kg/m ²	68	34	57	28.6
> 30.00 kg/m ²	32	16	18	9
Tabaquismo durante el embarazo				
No	196	98	197	98.5
Si	3	1.5	4	2
Infección urinaria durante el embarazo				
No	135	67.5	129	64.5
Si	65	35.5	71	32.5
Consultas de atención prenatal				
> 3 consultas	164	82	175	87.5
< 3 consultas	36	18	25	12.5

Tabla 3.

Factores de riesgo	Razón de Momios Cruda	Intervalo de confianza 95% (95% CI)	Valor de <i>p</i>
Edad Materna (años)			
16-19	0.52	(0.21,1. 28)	0.16
20-29	1.00		
30-35	2.37	(1.36,4.12)	0.002
>35	3.09	(1.43, 6.72)	0.004
Antecedente familiar de preeclampsia			
No	1.00		
Si	2.33	(1.07,5.09)	0.03
Preeclampsia durante el embarazo anterior			
No	1.00		
Si	1.57	(0.80,3.07)	0.18
Indice de masa corporal previo al embarazo			
> 25.00 kg/m ²	1.00		
25.01-29.9 kg/m ²	1.44	(0.97,2.28)	0.12
> 30.00 kg/m ²	2.13	(1.12,4.02)	0.02
Tabaquismo antes del embarazo			
No	1.00		
Si	0.95	(0.62,1.46)	0.83
Tabaquismo durante el embarazo			
No	1.00		
Si	1.33	(0.29,5.95)	0.70
Consultas de atención prenatal			
> 3 consultas	1.00		
< 3 consultas	1.50	(0.87,2.57)	0.41

Tabla 4. Resultados del análisis multivariado, en un modelo de regresión logística condicional de variables asociadas con preeclampsia.

Factores de riesgo	Razón de Momios ajustada	Intervalo de confianza (IC95%)
Edad materna (años)		
16-19	0.50	(0.18,1.36)
20-29	1.00	
30-35	2.62	(1.43,4.81)
>35	2.80	(1.22,6.45)
Antecedente de preeclampsia		
No antecedente familiar y no antecedente personal de preeclampsia	1.00	
No antecedente familiar y con antecedente personal de preeclampsia	1.20	(0.54,2.683)
Antecedente familiar y antecedente personal de preeclampsia	2.99	(1.25,7.13)
Índice de masa corporal previo al embarazo		
>25.00 kg/m ²	1.00	
25.01-29.9 kg/m ²	1.16	(0.69,1.94)
> 30.00 kg/m ²	1.95	(0.95,3.99)
Tabaquismo durante el embarazo		
No	1.00	
Si	1.79	(0.31,10.15)
Consultas de atención prenatal		
> 3 consultas	1.00	
< 3 consultas	1.53	(0.83, 2.80)
Estimador de máxima verosimilitud 18.771 $p < 0.001$		

Modelo ajustado por edad materna, antecedente de preeclampsia, Índice de masa corporal previo al embarazo, tabaquismo durante el embarazo, consultas de atención prenatal.

Tabla 5. Factores de riesgo asociados a Preeclampsia, análisis crudo y ajustado.

Factor de Riesgo	Razón de momios no cruda	Intervalo de confianza (IC95%)	Razón de momios ajustada*	Intervalo de Confianza (IC95%)	de
Edad materna (años)					
16-19	0.52	(0.21,1.28)	0.50	(0.18,1.36)	
20-29	1.00				
30-35	2.37	(1.36,4.12)	2.62	(1.43,4.81)	
>35	3.09	(1.43, 6.72)	2.80	(1.22,6.45)	
Antecedente de preeclampsia					
No antecedente familiar y no antecedente personal de preeclampsia	1.00				
No antecedente familiar y con antecedente personal de preeclampsia	1.20	(0.54,2.68)	1.20	(0.54,2.683)	
Antecedente familiar y antecedente personal de preeclampsia	2.99	(1.25,7.13)	2.99	(1.25,7.13)	
Índice de masa corporal previo al embarazo					
<25.00 kg/m ²	1.00				
25.01-29.9 kg/m ²	1.44	(0.97,2.28)	1.18	(0.70,1.98)	
> 30.00 kg/m ²	2.13	(1.12,4.02)	2.01	(0.98. 4.14)	
Tabaquismo durante el embarazo					
No	1.00				
Si	1.33	(0.29, 5.9)	1.79	(0.31,10.75)	
Consultas de atención prenatal					
> 3 consultas	1.00				
< 3 consultas	1.50	(0.87,2.57)	1.56	(0.85,2.87)	

* El análisis incluye casos y controles pareados.