

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**FACTORES DE RIESGO Y COMPLICACIONES
MATERNO-FETALES ASOCIADAS A LOS
ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO**

Raquel Plasencia Cabrera

TUTORES:

Alicia Otilia Rodríguez Zurita

Sara Caamiña Álvarez



**Departamento de Obstetricia y
Ginecología, Pediatría, Medicina
Preventiva y Salud Pública, Toxicología,
Medicina Legal y Forense y Parasitología**
Universidad de La Laguna

**Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria**

La laguna, 1 de junio de 2021

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
2. JUSTIFICACIÓN	13
3. HIPÓTESIS	14
4. OBJETIVOS	14
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL:	14
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:	14
5. MATERIALES Y MÉTODOS	15
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	15
5.2 SUJETOS DEL ESTUDIO	15
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	15
5.4 VARIABLES DEL ESTUDIO (PRINCIPAL Y SECUNDARIAS)	16
5.5 RECOGIDA DE DATOS	17
5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
6. RESULTADOS	19
6.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS MATERNAS	20
6.2 CARACTERÍSTICAS DE LA GESTACIÓN Y EL PARTO	24
6.3 CARACTERÍSTICAS DEL RECIÉN NACIDO	26
6.4 DESARROLLO DE EVENTOS OBSTÉTRICOS ADVERSOS	27
7. DISCUSIÓN	30
8. CONCLUSIONES	33
9. AGRADECIMIENTOS	33
10. ¿QUÉ HE APRENDIDO REALIZANDO EL TFG?	34
11. BIBLIOGRAFÍA	34
12. ASPECTOS ÉTICOS	37
13. ANEXOS	37
13.1 ANEXO 1. DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN POR CEIM	37

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

EHE: Estados Hipertensivos del Embarazo
HG: Hipertensión gestacional
PE: Preeclampsia
HTC: Hipertensión arterial crónica
HPP: Hemorragia postparto
AAS: Ácido acetilsalicílico (Aspirina)
TA: Tensión arterial
HTA: Hipertensión arterial
CIR: Restricción del crecimiento intrauterino
TAS: Tensión arterial sistólica
TAD: Tensión arterial diastólica
CID: Coagulación intravascular diseminada
GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética
GPT: Transaminasa glutamato-piruvato
DPPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta
PESCG: Preeclampsia sin criterios de gravedad
PECCG: Preeclampsia con criterios de gravedad
RR: Riesgo relativo
IMCi: Índice de masa corporal inicial
TRA: Técnicas de reproducción asistida
FIV: Fertilización in vitro
OD: Ovodonación
DM: Diabetes Mellitus
DG: Diabetes gestacional
ERC: Enfermedad renal crónica
LES: Lupus Eritematoso Sistémico
SAF: Síndrome Antifosfolípido
UVI: Unidades de vigilancia intensiva
REA: Unidades de reanimación
HUNSC: Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
AP: Antecedentes personales
IA: Inseminación Artificial
SP1: Screening del primer trimestre
IPmAUt: Índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas
P: Percentil
RN: Recién nacido
PEG: Pequeño para la edad gestacional
LDH: Lactato deshidrogenasa
PFE: Peso Fetal Estimado
OR: Odds ratio
CEIm: Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS:

TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos y de gravedad de PE	8
Tabla 2. Definición de eventos obstétricos adversos	17
Tabla 3. Factores de riesgo maternos sociodemográficos asociados al desarrollo de un EHE.....	20
Tabla 4. Modelos de regresión logística de las características sociodemográficas maternas	22
Tabla 5. Características del transcurso de la gestación y el parto	25
Tabla 6. Características del recién nacido	27
Tabla 7. Eventos obstétricos adversos	28
Tabla 8. Modelo de regresión logística de eventos obstétricos adversos.....	28

FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujos con criterios de inclusión y exclusión.....	19
Figura 2. Histograma de gestantes según edad (en años).....	21
Figura 3. Boxplot de gestación según IMCi (kg/m ²)	23
Figura 4. Curva de supervivencia Kaplan Meier para edad gestacional al parto	26

RESUMEN

Introducción: El objetivo de este trabajo es analizar los factores de riesgo asociados a cada estado hipertensivo del embarazo, así como sus potenciales complicaciones, para prevenirlas y centrar los recursos en mejorar las estrategias predictivas.

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo, de casos-controles, que incluye una cohorte de pacientes que desarrollaron un estado hipertensivo del embarazo durante la gestación, parto o puerperio, entre 1 enero de 2018 y 31 diciembre de 2019 en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Se comparó con un grupo control de gestantes normotensas.

Resultados: Los estados hipertensivos del embarazo se asociaron con edad materna avanzada (OR 1,05 IC95% 1,02-1,08) e índice de masa corporal materno elevado al inicio de la gestación (OR 1,09 IC95% 1,06-1,12). La ausencia de gestaciones previas duplicaba el riesgo de un nuevo evento hipertensivo, y, el desarrollo de preeclampsia en anteriores embarazos incrementaba seis veces este riesgo. Un 14,8% de las embarazadas hipertensas lograron su gestación mediante reproducción asistida (OR 3,35 IC95% 1,87-6,07). El perfil de gestantes con hipertensión gestacional se caracterizó por sobrepeso/obesidad y antecedentes de preeclampsia. Entre las gestantes con preeclampsia, predominó la primigestación y reproducción por FIV-OD. La incidencia de complicaciones fue significativamente superior entre hipertensas (RR 14,88 IC95% 3,52-62,93), principalmente, en preeclampsia grave (47,1%), asociando mayores tasas de prematuridad, CIR (38,2%) y otros eventos adversos maternos.

Conclusiones: Aunque cada estado hipertensivo se asocia con un determinado perfil de gestante, presentan una serie de factores de riesgo comunes. Establecer un cribado individualizado en cada población servirá para mejorar las medidas preventivas y evitar el desarrollo de esta complicación del embarazo.

Palabras Clave: Enfermedades hipertensivas, preeclampsia, hipertensión gestacional, factores de riesgo, complicaciones del embarazo.

ABSTRACT

Introduction: This work aims to analyse the risk factors associated with each hypertensive state of pregnancy as well as its possible complications, in order to prevent them and focus the resources to improve predictive strategies.

Materials and methods: A retrospective observational study of case-controls, which includes a cohort of patients who developed a hypertensive state of pregnancy during gestation, childbirth or postpartum, from 1 January 2018 to 31 December 2019, at the Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. It was compared with a control group of normotensive pregnant women.

Results: The hypertensive states of pregnancy were associated with advanced maternal age (OR 1,05 IC95% 1,02-1,08) and an elevated maternal body mass index at the beginning of gestation (OR 1,09 IC95% 1,06-1,12). The absence of previous pregnancies doubled the risk of a new hypertensive event, and the development of preeclampsia in previous gestations, increased this risk six times. A 14,8% of hypertensive pregnant women achieved pregnancy through assisted reproduction (OR 3,35 IC95% 1,87-6,07). The profile of pregnant women with gestational hypertension was characterized by overweight/obesity and prior preeclampsia. Among pregnant women with preeclampsia, primigravida and IVF-OD reproduction, predominated. The incidence of complications was significantly higher among hypertensive women (RR 14,88 IC95% 3,52-62,93), mainly in severe preeclampsia (47,1%), associating higher rates of prematurity, IUGR (38,2%) and other maternal adverse events.

Conclusions: Although each hypertensive state is associated with a specific pregnant profile, they present a series of common risk factors. Establishing an individualized screening in each population will be helpful to improve the preventive measures and avoid the development of this pregnancy complication.

Key words: Hypertensive disorders, preeclampsia, gestational hypertension, risk factors, pregnancy complications.

1. INTRODUCCIÓN

Los Estados Hipertensivos del Embarazo (EHE) constituyen un importante problema de salud pública, ya que afectan a la gestación de forma cada vez más frecuente en nuestro entorno, siendo actualmente una de las principales complicaciones entre las gestantes y su descendencia. Estos EHE incluyen la hipertensión gestacional (HG), la preeclampsia (PE) y la hipertensión arterial crónica (HTC)⁽¹⁾.

A nivel mundial, la incidencia global oscila alrededor del 10%, pudiendo variar en función de la población estudiada. A pesar de no disponer de datos específicos para cada subtipo de EHE, sabemos que la prevalencia de la PE es del 2-5%, constituyendo el EHE más representativo⁽²⁾. Establece la segunda causa de mortalidad materna después de la hemorragia postparto (HPP)⁽³⁾, ocasionando entre 50.000-100.000 muertes maternas anuales, a la vez que genera un gran impacto en la salud perinatal, al causar el 10% de las muertes perinatales⁽⁴⁾ y el 15% de los partos pretérminos⁽⁵⁾.

Pese al gran avance en investigación, y aunque se conoce la implicación de ciertos mecanismos maternos y feto-placentarios, la base fisiopatológica de la PE sigue sin estar claramente esclarecida, así como tampoco se dispone de un tratamiento curativo, a excepción de la finalización de la gestación. Afortunadamente la comunidad científica ha demostrado que la PE se puede predecir y prevenir si se aplican algoritmos multivariantes adecuados que permitan la detección precoz de gestantes de alto riesgo candidatas a recibir tratamiento preventivo con aspirina (ácido acetilsalicílico: AAS), que ha demostrado reducir el desarrollo de PE precoz un 82%⁽⁶⁾.

Por todo lo expuesto, resulta de vital importancia tener un conocimiento exhaustivo sobre los factores de riesgo maternos basales que se asocian a cada tipo de EHE en las diferentes poblaciones, aportando así una mayor capacidad predictiva a los algoritmos de cribado.

CLASIFICACIÓN DE EHE

La PE representa una alteración multisistémica y progresiva que se caracteriza por la aparición de hipertensión arterial (HTA) de novo a partir de la semana 20 de gestación, así como la presencia de proteinuria y/o signos de disfunción orgánica o placentaria, tal y como se muestra detalladamente en la Tabla 1⁽⁷⁾. Se suele clasificar según el momento de finalización de la gestación en PE precoz y tardía (antes o después de la semana 34)⁽⁸⁾.

Ambas formas culminan en una disfunción endotelial generalizada que explica la respuesta clínica multisistémica de la PE. Sin embargo, se ha demostrado un origen fisiopatológico distinto entre ellas, resultando de peor pronóstico la PE precoz, que se asocia en mayor grado a una placentación defectuosa desde las primeras semanas de gestación, compartiendo una base fisiopatológica común a otros trastornos placentarios, como la restricción del crecimiento intrauterino (CIR)⁽⁹⁾.

Tabla 1. Criterios diagnósticos y de gravedad de PE

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE PE

HTA

- TAS >140 mm Hg ó TAD > 90 mm Hg en 2 determinaciones separadas por \geq 4 horas.
- TAS >160 mm Hg ó TAD >110 mm Hg confirmada en 2 ocasiones separadas por 15 minutos.

Asociado a uno o más de los siguientes criterios:

Proteinuria. Una de las siguientes condiciones:

- Proteínas en orina de 24 horas >300mg (0'3g/24h).
- Cociente proteína/creatinina >0'3mg/mg en muestra de orina aleatoria.

Evidencia de otra disfunción orgánica materna, incluyendo:

- **Alteración hematológica:** trombocitopenia (plaquetas < 100.000/microlitro), CID o hemólisis.
- **Alteración de función renal:** creatinina sérica >1 mg/dl (>90 μ mol/L) u oliguria (<30-35ml/h o <500ml/24h).
- **Alteración de función hepática:** enzimas hepáticas (GOT, GPT) dos veces el valor normal, dolor en hipocondrio derecho o epigastralgia.
- **Edema pulmonar**
- **Alteración neurológica:** síntomas cerebrales o visuales
- **Disfunción placentaria:** CIR, aumento de resistencia de arterias uterinas, sospecha de DPPNI.

CRITERIOS DE GRAVEDAD DE PE

Alteración de la TA, confirmado en 2 ocasiones separadas por 15 minutos:

- TAS >160 mm Hg.
- TAD >110 mm Hg.

Alteración hematológica:

- Trombocitopenia (plaquetas < 100.000/microlitro).
- CID.
- Hemólisis.

Alteración función renal:

- Creatinina sérica >1 mg/dl (>90 μ mol/L).
- Oliguria (<30-35ml/h o <500ml/24h).

Alteración función hepática:

- Enzimas hepáticas x2 el valor normal ó GOT/GPT >70U/L.
- Dolor en hipocondrio derecho o epigastralgia.

Edema pulmonar.

Alteraciones neurológicas: síntomas cerebrales o visuales de nueva aparición

TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; CID: Coagulación intravascular diseminada; GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: Transaminasa glutamato-piruvato; DPPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera

La PE tardía parece estar más relacionada con ciertos factores de riesgo materno asociados a lesiones vasculares preexistentes que comportan una mayor susceptibilidad a ocasionar daño endotelial. En ocasiones se infraestiman las potenciales complicaciones, pues por ser tardías se consideran erróneamente más leves. Por ello, otra forma de clasificar la PE es en función de si presenta o no los criterios de gravedad que aparecen en la Tabla 1 dando lugar a PE sin criterios de gravedad (PESCG) y PE con criterios de gravedad (PECCG)⁽¹⁾.

La HG se caracteriza por una HTA de novo desarrollada a partir de la semana 20 de gestación, en ausencia de proteinuria u otra disfunción orgánica materna y/o placentaria. Las complicaciones suelen ser de menor gravedad, sin embargo, un 50% pueden desarrollar PE, especialmente, si debutan antes de la semana 32. Si se prolonga tras 12 semanas postparto, pasará a ser diagnosticada como HTC⁽¹⁰⁾.

Por último, la HTC se define como aquella HTA presente antes del embarazo y que persiste tras el parto. Su diagnóstico podría quedar enmascarado al inicio de la gestación por los cambios hemodinámicos fisiológicos⁽¹¹⁾. Estas gestantes presentan un riesgo cinco veces mayor de desarrollar PE durante el embarazo, lo cual se conoce como PE sobreañadida a HTC, que comúnmente se asocia con resultados adversos materno-fetales⁽¹⁾.

FACTORES DE RIESGO

Existe una serie de factores que predisponen al desarrollo de EHE^(8,12-16):

PE en gestación previa

Las gestantes con antecedentes de PE presentan mayor riesgo de recurrencia. El metaanálisis de Bartsch⁽¹⁷⁾ muestra un riesgo relativo (RR) 8,4 (IC 95% 7,1-9,9), considerándose el factor de riesgo que ha demostrado una asociación más fuerte. El riesgo está determinado por la edad gestacional y gravedad de la PE en la gestación anterior. En general, el 21% de gestaciones posteriores desarrollan PE grave en el segundo trimestre⁽¹⁸⁾.

Un estudio prospectivo realizado por Shen *et al.*⁽¹⁴⁾ mostró también una relación significativa del antecedente de PE no sólo con el desarrollo de una nueva PE, sino también de HG.

Edad materna avanzada

La edad juega un papel importante en la instauración de los EHE, esta asociación parece ser mayor en los casos de PE. Se ha observado que a partir de los 35 años las gestantes presentan mayor riesgo, con un RR 1,2 (IC 95% 1,1-1,3), y de 1,5 (IC 95% 1,6-2,1) a partir de los 40⁽¹⁷⁾. También se ha demostrado una relación significativa entre HG y PE con gestantes mayores de 35 años⁽¹³⁾. Un estudio prospectivo de Poon *et al.*⁽⁸⁾ demostró que este riesgo parece estar particularmente aumentado en los casos de HG y PE tardía, con un incremento del 4% por año a partir de los 32 años. No se ha evidenciado esta relación con el desarrollo de PE precoz.

Elevado índice de masa corporal inicial (IMCi) materno

Un IMCi materno elevado actúa como factor de riesgo común para los EHE, aumentando aproximadamente de dos a cuatro veces el riesgo de desarrollar PE, principalmente en su forma tardía^(14,19). Aunque no se conoce con certeza el mecanismo fisiopatológico de esta asociación, la hipótesis más aceptada actualmente es que la obesidad es un estado inflamatorio crónico de baja intensidad que promueve la disfunción del endotelio e isquemia placentaria. De tal modo que, a mayor grado de obesidad, se incrementa el riesgo⁽²⁰⁾.

Paridad

Existe una fuerte asociación entre primiparidad y PE, principalmente las formas precoces⁽⁸⁾. Diversas teorías apuntan que puede ser debido a la limitada exposición a los antígenos paternos, ya que esta falta de sensibilización podría relacionarse con la patogénesis de la enfermedad. Por otra parte, se mostró también una relación significativa entre las gestantes primíparas y el desarrollo de HG⁽¹³⁾.

Técnicas de reproducción asistida (TRA)

Las TRA son un factor de riesgo importante para el desarrollo de PE⁽¹⁷⁾. Concretamente, el riesgo parece ser mayor en los embarazos por fertilización in vitro (FIV) con ovodonación (OD) y transferencia de embriones congelados^(21,22). No obstante, existe también una asociación significativa entre la inducción de la ovulación simple con el desarrollo de PE precoz⁽⁸⁾.

El principal motivo es la coexistencia de ciertos factores de riesgo asociados a las propias TRA, tales como edad materna avanzada, obesidad o período intergenésico prolongado. A pesar de esto, también se ha sugerido una posible base inmunológica debido a la exposición materna a nuevos antígenos.

HTC

La incidencia de PE en estos casos es del 22%⁽¹⁷⁾, presentando un riesgo cinco veces superior al de las embarazadas sin antecedentes de HTC. Por este motivo, estas gestantes deben llevar un seguimiento exhaustivo para descartar la presencia de PE sobreañadida.

Raza y etnia materna

Hay evidencia científica del incremento del riesgo de PE en mujeres afrocaribeñas, así como hispanoamericanas y de Asia meridional, frente a la raza caucásica⁽²³⁾. Este hecho, parece estar relacionado con la mayor susceptibilidad de estas mujeres a desarrollar enfermedades cardiovasculares, tales como Diabetes Mellitus (DM) e HTC⁽¹⁷⁾.

Estados de hiperglucemia durante la gestación: DM I o II, Diabetes Gestacional (DG)

Existe una relación significativa entre ambos EHE tanto con DM como con DG, lo cual parece asociarse a la disfunción endotelial producida por la resistencia insulínica característica de estos trastornos⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. El riesgo se incrementa con la gravedad de la diabetes, resultando mayor en aquellas pacientes con valores pregestacionales elevados de proteinuria.

Gestación múltiple

Las gestaciones gemelares se han asociado de forma significativa con el desarrollo de PE con un RR 2,9 (IC 95% 1,5-2,1)⁽¹⁷⁾, siendo menos relevante su relación con la HG, como se observa en el estudio prospectivo de Shen *et al.*⁽¹⁴⁾. Esto parece deberse a una perfusión insuficiente debido al gran volumen placentario en este tipo de gestaciones. Sin embargo, la mayor parte de la bibliografía consultada excluye las gestaciones gemelares para eliminar el efecto de los embarazos múltiples en los factores de riesgo.

Historia familiar de PE

La mayoría de los casos de PE son esporádicos. Sin embargo, en las gestantes con familiares de primer grado que tengan antecedentes de PE, se triplica el riesgo de desarrollarla. Esto también incrementa el riesgo de HG, lo cual podría sugerir un mecanismo hereditario en el desarrollo de ambos EHE en ciertos casos⁽²⁴⁾.

Relación con otras comorbilidades maternas

Existe mayor relación de los EHE con la enfermedad renal crónica (ERC). La patología renal duplica y triplica el riesgo de PE respecto a la población general⁽²⁵⁾, siendo el principal determinante el estadio de gravedad de la insuficiencia renal crónica⁽²⁶⁾; enfermedades cardiovasculares; así como enfermedades autoinmunes, entre las que destacan, el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y el Síndrome Antifosfolípido (SAF). Aunque el motivo de esta asociación se desconoce, se cree que pueden estar involucrados diversos mecanismos relacionados con la inflamación, la microangiopatía y la disfunción renal⁽¹⁶⁾.

RESULTADOS ADVERSOS MATERNO-FETALES

Los EHE se asocian a múltiples complicaciones, siendo de mayor gravedad las relacionadas con los casos de PE⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Destacan principalmente el DPPNI, que constituye una de las principales causas de muerte perinatal y comparte con la PE una serie de lesiones vasculares de las arterias deciduales, lo cual sugiere una base fisiopatológica común⁽²⁷⁾; el desarrollo de CIR, principalmente en los casos de PE precoz, en probable relación con su patogénesis; mayores tasas de prematuridad, como se ha demostrado en el estudio de Villar *et al.*⁽¹⁶⁾, presentando una relación significativa entre PE con partos de menor edad gestacional, así como bajo peso al nacer. El estudio de Shen *et al.*⁽¹⁴⁾ también mostró un mayor riesgo de partos pretérminos, tanto en HG como en PE, y una elevada tasa de cesáreas en las gestantes con PE con una incidencia de 53,6%. El desarrollo de PE duplica el riesgo de enfermedad isquémica coronaria y tromboembolismo venoso. Esto ha sido reconocido por la Asociación Americana del Corazón, que recomienda que la historia obstétrica sea parte de la evaluación del riesgo cardiovascular en las mujeres⁽¹⁾.

Otros eventos adversos menos frecuentes son la eclampsia, una de las manifestaciones más graves de todos los EHE que, afortunadamente, sólo está presente en el 1% de las

mujeres gestantes⁽²⁸⁾; el síndrome de HELLP, una forma grave de PE con elevada morbimortalidad materno-fetal; y la HPP, pues se ha demostrado que la PE contribuye a este tipo de hemorragias debido a su etiopatogenia multifactorial, en la que intervienen factores angiogénicos y disfunción endotelial, que provocan un defecto en la coagulación.

Finalmente, cabe mencionar que algunos estudios han realizado también un análisis del número de días de ingreso en Unidades de vigilancia intensiva (UVI) y Unidades de reanimación (REA) en gestantes con EHE, observándose una estancia prolongada (mayor a 7 días) en aquellas que desarrollaron PE⁽¹⁶⁾.

2. JUSTIFICACIÓN

En la práctica clínica resulta fundamental disponer de una estadística actualizada de la población del medio en el que trabajamos, ya que esto permite adaptar las recomendaciones realizadas por las sociedades científicas a las particularidades de cada región.

En nuestro entorno, los EHE tienen un gran impacto sobre la salud materno-fetal. Se conoce que su incidencia global es superior a la del resto del territorio nacional. Sin embargo, hasta la fecha desconocemos la incidencia de cada estado hipertensivo y las complicaciones materno-fetales derivadas de los mismos.

Hasta el día de hoy, los estudios han demostrado que el perfil de la gestante juega un papel muy importante en el desarrollo de los EHE. Es particularmente llamativo en la Comunidad Autónoma Canaria cuyas gestantes son cada vez más añosas y presentan comorbilidades asociadas como la HTC, la diabetes o la obesidad, además de una alta tasa de embarazos conseguidos mediante TRA. Todas estas circunstancias se comportan como potentes factores de riesgo materno que predisponen al desarrollo de EHE, particularmente de PE.

Tener un conocimiento más detallado sobre las características de la historia clínica materna y de las posibles complicaciones, nos será de gran utilidad para poder seleccionar a aquellas gestantes sobre las que deberíamos centrar los recursos sanitarios y ejercer un control más exhaustivo, para prevenir los potenciales riesgos y mejorar los resultados materno-fetales.

Asimismo, tener una base de datos detallada también nos permitirá comparar resultados obstétricos con los obtenidos en otros centros sanitarios y, con ello, analizar las diferencias entre los distintos protocolos vigentes y modificarlos según conveniencia, pudiendo ser muy útiles también de cara a futuras líneas de investigación, así como para minimizar los costes sanitarios asociados a sus complicaciones.

3. HIPÓTESIS

Existe una fuerte asociación entre determinados factores de riesgo maternos con los diferentes EHE y el desarrollo de eventos obstétricos adversos.

Las complicaciones materno-fetales de mayor gravedad están asociadas a un determinado tipo de EHE.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL:

Comparar los factores de riesgo clínicos y las complicaciones materno-fetales entre los casos de gestantes que desarrollaron un EHE con una muestra de pacientes control que no padecieron la enfermedad, en la población del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC).

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Determinar la incidencia de cada EHE en la población del HUNSC.
2. Comparar las variables asociadas al parto de cada EHE.
3. Determinar la incidencia de eventos obstétricos adversos en cada EHE.
4. Determinar la incidencia de complicaciones graves asociadas a EHE: DPPNI, síndrome de HELLP y eclampsia

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional retrospectivo, de casos y controles que incluye una cohorte de pacientes que desarrollaron EHE durante la gestación, parto o puerperio, comparándose en una proporción 2:1 con un grupo control de gestantes que no padecieron ningún EHE en dicho período.

5.2 SUJETOS DEL ESTUDIO

La población a estudio se seleccionó entre todas aquellas gestantes de más de 22 semanas que finalizaron la gestación en el HUNSC en el período comprendido entre el 1 de enero de 2018 hasta el 31 de diciembre de 2019, y que desarrollaron un EHE. Este grupo se comparó en una proporción 2:1 con un grupo control de gestantes que no presentaron ningún EHE en el transcurso de la gestación, parto o puerperio, obtenidas en el mismo período y de la misma población, así como con las mismas características demográficas y criterios de exclusión. La selección de controles se realizó por aleatorización informática. El seguimiento de cada paciente se llevó a cabo hasta las 48 horas postparto con el objetivo de determinar las características del parto y las complicaciones del embarazo, parto, así como del puerperio inmediato, pudiendo determinar de este modo las complicaciones graves derivadas de los EHE.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

Gestantes con parto en el HUNSC, entre 1 enero de 2018 y 31 diciembre de 2019, que desarrollaron un EHE durante la gestación, parto o puerperio precoz.

Criterios de exclusión

- Fetos con anomalías cromosómicas
- Fetos malformados
- Gestantes con antecedentes de patología médica relevante
- Edad gestacional inferior a 22 semanas
- HTC
- Gestaciones múltiples

Criterios previstos para la retirada de los sujetos del estudio

- Ninguno

5.4 VARIABLES DEL ESTUDIO (PRINCIPAL Y SECUNDARIAS)

Variable principal:

VARIABLES MATERNAS SOCIODEMOGRÁFICAS ASOCIADAS AL DESARROLLO DE UN EHE

- Edad materna al inicio de la gestación (años)
- IMC_i materno al inicio de la gestación (kg/m²)
- Raza materna: Caucásica/ negra/ asiática/ afroamericana/ otras
- Fórmula obstétrica: Número de gestaciones totales/ partos previos/ abortos previos
- Hábitos tóxicos: tabaquismo 6 meses previos a la concepción
- Antecedentes personales (AP) obstétricos: CIR/ PE previa
- Otros AP médicos: DM/ ERC/ trombofilia
- Modo de obtención de la gestación: Espontánea/TRA (Inseminación artificial (IA), FIV, FIV-OD)

VARIABLES SECUNDARIAS:

1. Variable tipo de EHE en gestación actual: HG/ PE (PESCG o PECCG)

2. Variables del transcurso de la gestación:

- Screening del 1º trimestre (SP1) de PE: riesgo bajo/ alto
- Profilaxis con AAS: No/ sí
- Índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas (IPmAUt) en ecografía Doppler selectiva: Normal (<percentil (p) 95)/ patológico (>P95))
- Edad gestacional al parto (semanas)
- Modo de finalización de la gestación: Espontáneo /inducido por diversas causas
- Vía de parto: Vaginal (eutócico o instrumental)/ cesárea (electiva, intraparto o urgente)

3. Variables del recién nacido (RN):

- Peso del RN (gramos)
- APGAR 1-5 minutos
- pH arterial del cordón umbilical: normal/ patológico

4. Variables de evento obstétrico adverso.

- Exitus fetal anteparto (<22 semanas)

- DPPNI
- Síndrome de HELLP*
- Eclampsia**
- HPP***
- Peso fetal alterado: CIR****/ Pequeño para la edad gestacional (PEG)*****
- DG: en tratamiento con dieta/insulina
- Colestasis intrahepática
- Necesidad de ingreso en UVI/REA

Algunas de estos eventos se definieron en la Tabla 2:

Tabla 2. Definición de eventos obstétricos adversos

<p>*Síndrome de HELLP: Forma grave de PE. Si cumple los 3 siguientes criterios diagnósticos se denomina completo, si sólo cumple 1 o 2 se denomina parcial:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemólisis: presencia de esquistocitos, lactato deshidrogenasa (LDH)>600UI/l, disminución haptoglobina o aumento de la bilirrubina sérica >1'2mg/dl. ▪ Elevación de las transaminasas el doble del límite alto de la normalidad, GOT>70 U/l. ▪ Trombocitopenia: plaquetas <100.000/microlitro <p>**Eclampsia: Convulsiones de nueva aparición durante el embarazo en una mujer sin antecedentes de epilepsia.</p> <p>***HPP: Pérdida de sangre (>500 ml) en las primeras 24 horas tras el parto.</p> <p>****CIR: Feto que cumpla con uno de los siguientes supuestos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peso fetal estimado (PFE) entre p3-10 y alteración Doppler (arterias uterinas >p95 o índice cerebro-placentario <p5; arteria cerebral media <p5; o arteria umbilical >p95) ▪ PFE <p3 independientemente de Doppler feto-materno. <p>*****PEG: PFE <p10 en ausencia de alteraciones del Doppler fetal ni uteroplacentario.</p>

5.5 RECOGIDA DE DATOS

Se llevó a cabo una revisión de las historias clínicas de todas las pacientes con parto en el HUNSC, desde el 1 de enero de 2018 hasta el 31 de diciembre de 2019 que desarrollaron un EHE, analizando en cada una de ellas las variables comentadas previamente. Para ello, se accedió a las historias clínicas a través del sistema informático Drago y se realizó un registro de dichas variables en una base de datos informatizada en OpenOffice®, codificadas por su número de historia clínica para garantizar la confidencialidad de estas. Una vez incluidas todas las gestantes a estudio, se procedió al posterior análisis estadístico.

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se resumieron como media \pm desviación típica y, como frecuencia y porcentaje, las variables cualitativas. Para valorar la asociación estadísticamente significativa entre variables cualitativas se empleó Chi-cuadrado o Fisher (en caso de no cumplirse condiciones para Chi-cuadrado). Para comparar variables cuantitativas con variables cualitativas, se utilizó t-Student (T-test) cuando éstas últimas eran dicotómicas; y ANOVA en las no dicotómicas. En los T-test, por defecto se aplicó corrección de Welch, mientras que, en ANOVA se realizó test de Levene para evaluar homogeneidad de las varianzas. En cuanto al contraste de hipótesis de variables cuantitativas entre niveles de una variable cualitativa, se aplicaron pruebas paramétricas dado que se asumió que la distribución se aproximaría a la normal, debido al tamaño muestral superior a 30 en todos los casos. Posteriormente, para el cálculo de intervalos confidenciales entre los resultados significativos, se empleó el método Least-Squares Means, concretamente, con el paquete lsmeans.

En los modelos de regresión logística multivariada se respetó la norma "ten in one" para evitar sobreajuste y no se usó sistema de selección de variables automatizado.

Respecto a las medidas de asociación, el cálculo de Odds ratio (OR) exacto se realizó por medio de la función `oddsratio.midp` y el cálculo de RR se realizó con la función `midp.exact`, ambos del paquete R. Para casos concretos se realizó el cálculo de Wald.

Finalmente, se emplearon diferentes tipos de gráficos para representar los resultados; histogramas, diagramas de cajas y bigotes (boxplot), así como análisis de supervivencia, un método descriptivo que se emplea para valorar el tiempo individual (dentro de cada grupo analizado) hasta que se produce un evento. Para ello, se empleó el estimador de Kaplan-Meier.

Como nivel de significación estadística se tomó $p\text{-valor} < 0,05$. En algunos casos, se empleó ajuste del valor de p por contrastes múltiples con corrección mediante el método de Hochberg.

Para este análisis estadístico se ha empleado el programa The R Project for Statistical Computing (R Core Team (2020))(29).

6. RESULTADOS

Entre el 1 de enero de 2018 hasta el 31 de diciembre de 2019, se asistieron un total de 5.584 partos (2.752 en 2018 y 2.832 en 2019) en el Hospital Universitario Ntra Sra de Candelaria. De ellos, un total de 366 pacientes fueron dadas de alta con diagnóstico de EHE. En la Figura 1 se muestran los criterios de inclusión y exclusión.

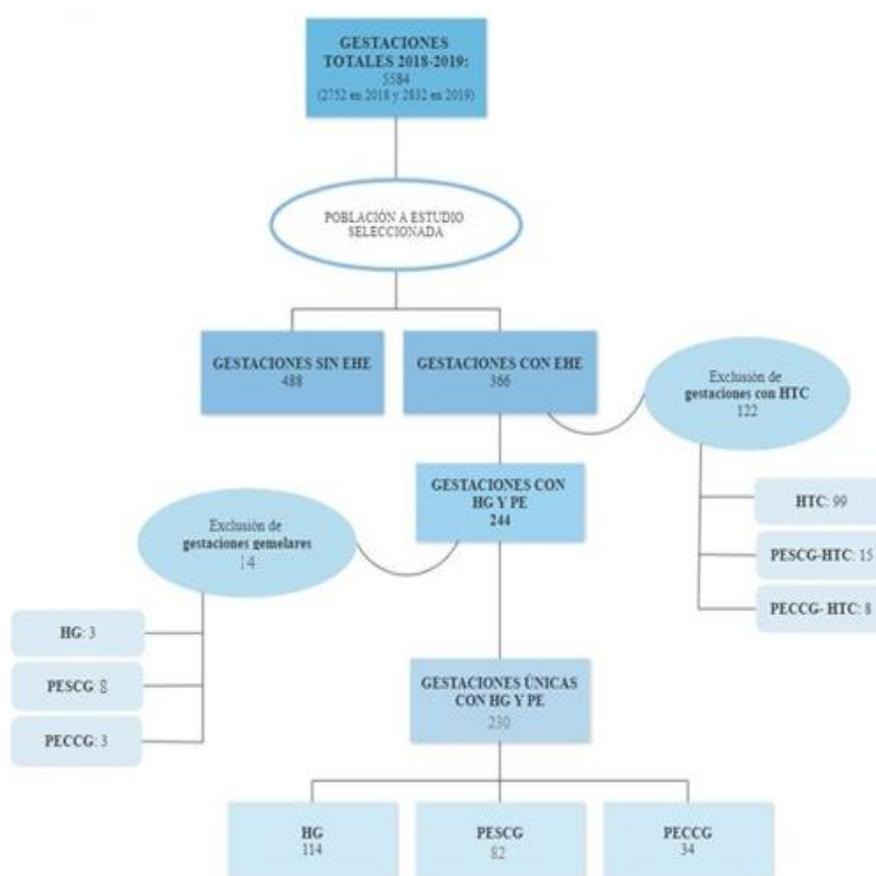


Figura 1. Diagrama de flujos con criterios de inclusión y exclusión

Del total de gestaciones con EHE, 122 pacientes fueron excluidas del estudio al presentar diagnóstico al alta de HTC, de las cuales 23 habían desarrollado una PE sobreañadida (15 con PESCG y 8 con PECCG). De las 244 pacientes restantes que cumplían diagnóstico de HG o PE, se excluyeron 14 gestantes con embarazo gemelar (3 con HG, 8 con PESCG y 3 con PECCG).

Una vez establecidos los criterios de exclusión, el estudio se realizó sobre un total de 230 gestantes con EHE (114 con HG, 82 con PESCG y 34 con PECCG).

6.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS MATERNAS

La Tabla 3 plasma las características sociodemográficas maternas de los distintos EHE y del grupo control de gestantes normotensas. En el grupo de gestantes con algún tipo de EHE se observó una proporción significativa de gestantes con edad más avanzada, IMCi elevado, raza afroamericana, primigestación, nuliparidad, antecedentes de PE y gestación obtenida mediante TRA, en concreto, por FIV-OD. Específicamente, la PE previa se asoció de manera significativa con los casos de HG. Mientras que, los casos de PE mostraron relevante relación con la primigestación, TRA, nuliparidad (PESCG) y raza afroamericana (PECCG). La edad y el IMCi influyeron en todos los casos con diferente magnitud.

Tabla 3. Factores de riesgo maternos sociodemográficos asociados al desarrollo de un EHE

Características maternas	No EHE (n = 488)	EHE (n = 230)	p-valor	HG (n = 114)	PESCG (n = 82)	PECCG (n = 34)	p-valor
Edad materna, media(DE)	31,4±5,7	33,1±6,6	<0,001	33±5,7	33,3±7	33,1±8,2	0,0127 ^A 0,0071 ^B
IMCi, media(DE)	26,2±5,5	29±5,9	<0,001	30±6	27,7±5,7	28,7±5,4	0,0001 ^A 0,0227 ^B 0,0128 ^C 0,0053 ^D
Raza materna							
- Caucásica, n(%)	446 (93,9%)	174 (93%)	0,822	95 (96%)	59 (90,8%)	20 (87%)	NS
- Negra, n(%)	12 (2,5%)	7 (3,7%)	0,558	2 (2%)	4 (6,2%)	1 (4,3%)	NS
- Asiática, n(%)	7 (1,5%)	2 (1,1%)	1	1 (1%)	1 (1,5%)	0 (0%)	NS
- Afroamericana, n(%)	0 (0%)	3 (1,6%)	0,022	1 (1%)	0 (0%)	2 (8,7%)	0,003 ^C
- Otras, n(%)	10 (2,1%)	1 (0,5%)	0,195	0 (0%)	1 (1,5%)	0 (0%)	NS
Fórmula obstétrica							
- 1 gestación, n(%)	176 (36,1%)	122 (53%)	<0,001	54 (47,4%)	47 (57,3%)	21 (61,8%)	0,0025 ^B 0,0251 ^C
- Nuliparas, n(%)	287 (58,8%)	164(71,3%)	0,002	76 (66,7%)	62 (75,6%)	26 (76,5%)	0,034 ^B
- No abortos, n(%)	299 (61,3%)	153(66,5%)	0,202	72 (63,2%)	56 (68,3%)	25 (73,5%)	NS
Fumadora, n(%)	96 (19,7%)	34 (14,8%)	0,368	18 (15,8%)	10 (12,2%)	6 (17,6%)	NS
AP obstétricos							
- CIR previo, n(%)	8 (1,6%)	2 (0,9%)	0,515	2 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
- PE previa, n(%)	5 (1%)	14 (6,1%)	<0,001	11 (9,6%)	3 (3,7%)	0 (0%)	<0,001 ^A
Otros AP médicos							
- DM, n(%)	10 (2%)	8 (3,5%)	0,375	6 (5,3%)	2 (2,4%)	0 (0%)	NS
- ERC, n(%)	0 (0%)	1 (0,4%)	0,32	1 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
- Trombofilia, n(%)	9 (1,8%)	6 (2,6%)	0,578	3 (2,6%)	2(2,4%)	1 (2,9%)	NS
Modo gestación							
- Espontánea, n(%)	464(95,1%)	196(85,2%)	<0,001	105 (92,1%)	64 (78,1%)	27 (79,4%)	<0,001 ^B 0,004 ^C 0,036 ^D
- TRA, n(%):	24 (4,9%)	34 (14,8%)	<0,001	9 (7,9%)	18 (21,9%)	7 (20,6%)	
• IA, n(%)	2 (0,4%)	3 (1,3%)	0,334	1 (0,9%)	2 (2,4%)	0 (0%)	NS
• FIV, n(%)	14 (2,9%)	11 (4,8%)	0,277	3 (2,6%)	6 (7,3%)	2 (5,9%)	NS
• FIV-OD, n(%)	8 (1,6%)	20 (8,7%)	<0,001	5 (4,4%)	10 (12,2%)	5 (14,7%)	<0,001 ^B 0,004 ^C

NS: no significativo para ninguna comparación ($p \geq 0,05$)

^ANo EHE vs HG; ^BNo EHE vs PESCG; ^CNo EHE vs PECCG; ^DHG vs PESCG; ^EHG vs PECCG; ^FPESCG vs PECCG.

IMCi: IMC inicial; IA: inseminación artificial; FIV: fertilización in vitro; OD: ovodonación

Edad materna: Se observaron diferencias significativas entre las gestantes normotensas y aquellas con algún EHE, con una diferencia de media de aproximadamente 2 años superior en hipertensas. Al comparar los diferentes tipos de EHE se mostró relevancia entre las gestantes normotensas respecto a HG, PESCG y PECCG, ésta última sin alcanzar significación ($p=0,10$). En la Figura 2, se aprecia un ligero desplazamiento hacia la izquierda en la curva de normotensas, que traduce un mayor porcentaje de gestantes más jóvenes. Entre las gestantes con HG se observa un mayor apuntamiento en torno a los 31-33 años.

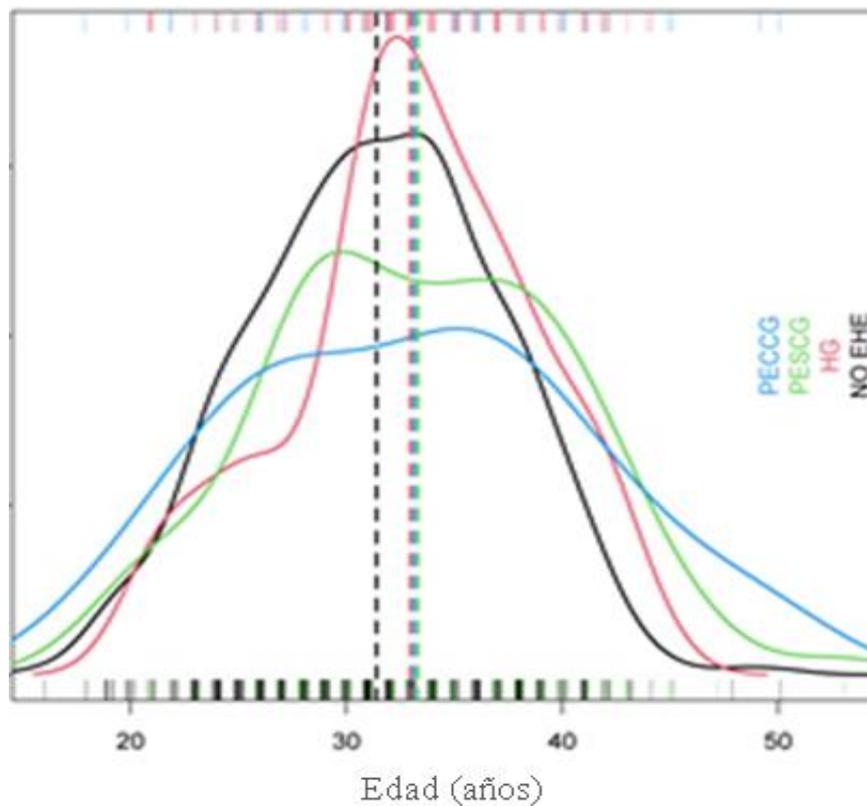


Figura 2. Histograma de gestantes según edad (en años)

El estudio de regresión logística de la Tabla 4 demostró que por cada año que se incrementaba la edad, se multiplicaba el riesgo de EHE (OR 1,05), con $p<0,001$. Este riesgo prácticamente se duplicaba si la mujer tenía 35 años o más en el momento que se inició la gestación.

Tabla 4. Modelos de regresión logística de las características sociodemográficas maternas

Modelo de regresión logística univariada*	OR (IC 95%)	p-valor
Edad	1,05 (1,02-1,08)	<0,001
- Edad \geq 35 años	1,83 (1,32-2,53)	<0,001
IMCi	1,09 (1,06-1,12)	<0,001
- IMCi \geq 30kg/m ²	2,32 (1,64-3,29)	<0,001
Raza		
- Asiática	0,73 (0,15-3,56)	0,699
- Negra-afroamericana	2,14 (0,91-5,03)	0,083
- Otras razas	0,26 (0,03-2,02)	0,196
Tabaquismo	0,71 (0,46-1,09)	0,114
Ausencia de gestaciones previas	2 (1,46-2,75)	<0,001
AP obstétricos		
- CIR previo	0,53 (0,11-2,50)	0,419
- PE previa	6,26 (2,23-17,60)	<0,001
Otros AP médicos:		
- DM	1,72 (0,67-4,42)	0,259
- ERC	Indeterminado	-
- Trombofilia	1,43 (0,5-4,05)	0,506
Modo de obtención de gestación		
- Gestación espontánea	1	-
- Gestación por TRA	3,35 (1,87- 6,07)	<0,001
• IA	3,55 (0,59-21,42)	0,167
• FIV	1,86 (0,83-4,17)	0,132
• FIV-OD	5,92 (2,56-13,66)	<0,001
Modelo de regresión logística multivariada*	OR (IC 95%)	p-valor
Edad \geq 35 años	1,91 (1,31-2,78)	<0,001
IMCi \geq30kg/m²	2,29 (1,58-3,32)	<0,001
Primigestación	2,44 (1,72-3,46)	<0,001
PE previa	7,41 (2,52-21,80)	<0,001
TRA		
- IA	2,56 (0,39-16,70)	0,325
- FIV	1,33 (0,56-3,15)	0,518
- FIV-OD	4,25 (1,73-10,46)	0,002

*Se compara el riesgo de las características sociodemográficas maternas en gestantes con EHE frente a no EHE.

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; IMCi: IMC inicial; IA: Inseminación artificial; FIV: Fertilización in vitro; OD: Ovodonación

IMCi materno: El estudio evidenció una notable asociación entre el peso y las gestantes con EHE, así como con cada subtipo, presentando un IMCi medio de casi 3 kg/m² mayor respecto a las normotensas. La principal relación se estableció con las gestantes con HG, cuyo IMCi medio fue de 30, constituyendo así el estado que más se asoció a sobrepeso y obesidad materna.

La Figura 3 muestra una ligera asimetría positiva en ambos grupos de gestantes debido a la existencia de un notable número de valores extremos en la parte superior de las distribuciones. Asimismo, es evidente la diferencia de medianas, siendo superior entre las gestantes con EHE, con un valor aproximado de 28 kg/m² frente a las normotensas, que oscila en torno a los 25 kg/m².

Se demostró que por cada kg/m^2 que se incrementaba el IMCi, el riesgo de EHE se multiplicaba con OR 1,09. En el caso de mujeres con IMCi igual o superior a 30 el riesgo se duplicaba.

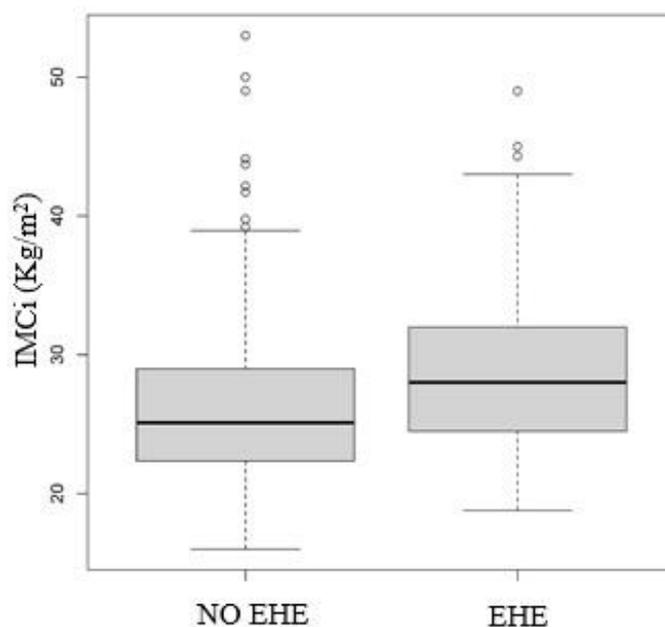


Figura 3. Boxplot de gestación según IMCi (kg/m^2)

Raza materna: únicamente se observó una asociación significativa entre la PECCG con la raza afroamericana, presente en el 8,7% de estas gestaciones. Se comparó el riesgo de EHE unificando los casos de raza negra y afroamericana, frente a caucásica. Pero no se alcanzó significación para considerarlo factor de riesgo, tal y como muestra la Tabla 4.

Fórmula obstétrica: Se objetivó un mayor porcentaje tanto de primigestación (53%) como de nuliparidad (71,3%) entre las gestantes con EHE. Sin embargo, nuestro estudio no ha demostrado ninguna diferencia significativa en lo que respecta a la existencia de abortos previos. Valorando los diferentes tipos de EHE, tanto la PESCG como PECCG mostraron la mayor proporción de gestantes primíparas (57,3% y 61,8%, respectivamente). A su vez, los casos con PESCG presentaban la mayor relación con nuliparidad (75,6%). Con el análisis de regresión logística se demostró que las primigestas duplicaban el riesgo de EHE frente a las que habían tenido gestaciones previas.

Tabaco: Se apreció mayor porcentaje de fumadoras entre las pacientes normotensas, pero no se alcanzó un nivel de significación suficiente para considerarlo factor protector.

Antecedentes obstétricos: No se ha podido demostrar relación significativa entre el desarrollo de un CIR previo con ninguno de los EHE ($p=0,515$). Por otra parte, sí se ha observado una importante asociación entre el antecedente de PE y el desarrollo de algún EHE, presente en el 6,1% de estos casos. En estas gestantes, el riesgo de un nuevo evento se multiplicaba con OR 6,26. En concreto, esta asociación se estableció de forma significativa con la HG frente al total de gestantes normotensas (9,6% vs 1%).

Otros antecedentes médicos: Se analizó también la relación con DM, ERC y trombofilia, pero ninguno mostró asociación significativa con los EHE.

Modo de obtención de la gestación: Se constataron más casos de gestación por TRA entre las mujeres con EHE que en normotensas (14,8% vs 4,9%, $p<0,001$). Mostrando mayor asociación de PE con la gestación obtenida a través de FIV-OD (12,2% en PESCG y 14,7% en PECCG) frente a las gestantes normotensas, de las cuales únicamente un 1,6% quedaron embarazadas mediante esta técnica. Se demostró que la gestación obtenida por TRA incrementaba tres veces el riesgo de desarrollar EHE. Particularmente, en los casos de FIV-OD, donde el riesgo se multiplicaba con OR 5,92.

Todas las variables analizadas anteriormente, excluyendo raza, tabaco, CIR y otros AP médicos, alcanzaron significación en el modelo multivariable. El análisis de la Tabla 4 demuestra que todas tuvieron un impacto significativo sobre el desarrollo de EHE con independencia de las otras.

6.2 CARACTERÍSTICAS DE LA GESTACIÓN Y EL PARTO

En la Tabla 5 se describen las características propias del transcurso del embarazo y el parto. Las gestantes con algún EHE mostraron un SP1 de alto riesgo de PE, y se asociaron significativamente con la toma de AAS profiláctica y un mayor porcentaje de IPmAUt patológico en la ecografía selectiva.

Por lo que respecta al parto, también se observó menor edad gestacional entre las gestantes con EHE, y mayores tasas de inducción de este, así como de la necesidad de parto por cesárea.

Tabla 5. Características del transcurso de la gestación y el parto

Características del transcurso de la gestación y del parto	No EHE (n = 488)	EHE (n = 230)	p-valor	HG (n = 114)	PESCG (n = 82)	PECCG (n = 34)	p-valor
SP1 riesgo alto, n(%)	35 (7,2%)	72 (31,3%)	<0,001	42 (36,8%)	25 (30,5%)	5 (14,7%)	<0,0001 ^A <0,0001 ^B
Profilaxis AAS, n(%)	42 (8,6%)	76 (33%)	<0,001	44 (38,6%)	26 (31,7%)	6 (17,6%)	<0,0001 ^A <0,0001 ^B
IPmAut patológico, n(%)	10 (2%)	25 (10,9%)	<0,001	10 (8,8%)	8 (9,8%)	7 (20,6%)	<0,0001 ^A <0,0001 ^B <0,0001 ^C
Edad gestacional parto, media (DE)	39,6±1,8	38±2,8	<0,001	39±1,8	38,1±2,4	34,5±3,6	Δ
Fin gestación							
- Espontánea, n(%)	277 (56,8%)	43 (18,7%)	<0,001	27 (23,7%)	12 (14,6%)	4 (11,8%)	<0,0001 ^A <0,0001 ^B <0,0001 ^C
- Inducida, n(%)	211 (43,2%)	187 (81,3%)	<0,001	87 (76,3%)	70 (85,4%)	30 (88,2%)	-
• Causa EHE, n(%)	7 (1,4%)	148 (64,3%)	<0,001	60 (52,6%)	64 (78%)	24 (70,6%)	<0,0001 ^A <0,0001 ^B <0,0001 ^C
Via parto							
- Vaginal							
• Eutócico, n(%)	360 (73,8%)	118 (51,3%)	<0,001	72 (63,2%)	37 (45,1%)	9 (26,5%)	<0,0001 ^B <0,0001 ^C 0,0014 ^E
• Instrumental, n(%)	49 (10%)	29 (12,6%)	<0,366	17 (14,9%)	10 (12,2%)	2 (5,9%)	NS
- Cesárea, n(%)	79 (16,2%)	83 (36,1%)	<0,001	25 (21,9%)	35 (42,7%)	23 (67,6%)	-
• Electiva, n(%)	26 (5,3%)	24 (10,4%)	0,019	4 (3,5%)	7 (8,5%)	13 (38,2%)	<0,0001 ^C <0,0001 ^E 0,0014 ^F
• Intraparto, n(%)	46 (9,4%)	46 (20%)	<0,001	20 (17,5%)	23 (28%)	3 (8,8%)	<0,0001 ^B
• Urgente, n(%)	7 (1,4%)	13 (5,7%)	0,003	1 (0,9%)	5 (6,1%)	7 (20,6%)	<0,0001 ^C 0,0007 ^E

Δ: significativo en todas las comparaciones (p<0,05); NS: no significativo para ninguna comparación (p≥0,05)

^ANo EHE vs HG; ^BNo EHE vs PESCG; ^CNo EHE vs PECCG; ^DHG vs PESCG; ^EHG vs PECCG; ^FPESCG vs PECCG.

SP1: Screening de PE del 1º trimestre; AAS: ácido acetilsalicílico; IPmAut: índice de pulsatilidad media de arterias uterinas

Edad gestacional al parto. Las gestantes con EHE presentaron mayores tasas de prematuridad, con una media de 38 semanas en el momento del parto. Analizando específicamente los subtipos de EHE, todos mostraron diferencias entre ellos (HG, PESCG y PECCG, con 39, 38,1 y 34,5 semanas, respectivamente), así como respecto a las normotensas (39,6). La relación más significativa se estableció con los casos de PECCG, siendo el grupo con mayor riesgo de partos prematuros. En la Figura 4 se aprecia la evidente diferencia de los casos con PECCG respecto al resto. En la semana 35, la mitad de las gestantes con este EHE ya habían finalizado la gestación.

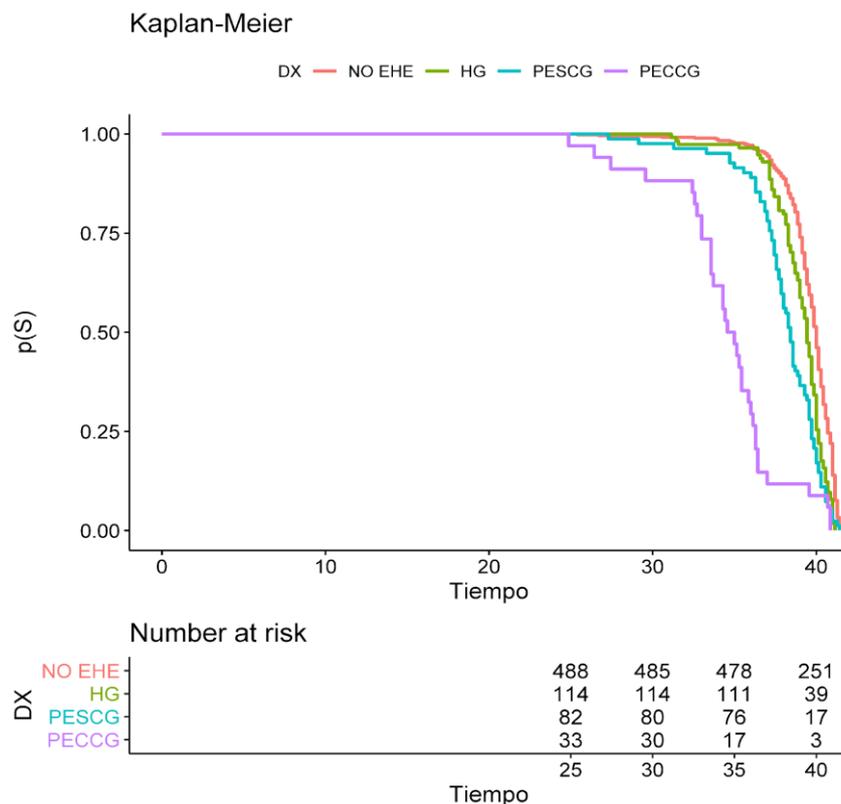


Figura 4. Curva de supervivencia Kaplan Meier para edad gestacional al parto

Modo de finalización de la gestación. Se observó mayor proporción de inducciones de parto entre las gestantes con EHE (81,3%, de los cuales el 64,3% se debió a causa hipertensiva). Esta asociación fue significativa entre todos los tipos de EHE; HG (52,6%), PESCG (78%) y PECCG (70,6%) frente a las normotensas.

Vía de parto. Los casos de EHE también mostraron mayores tasas de parto por cesárea (36,1%). Como se aprecia en la Tabla 5, se demostró una asociación significativa entre la cesárea urgente y las gestantes con PECCG (20,6%) frente a normotensas (1,4%) y a HG (0,9%); siendo por tanto un factor especialmente relacionado con la PECCG.

6.3 CARACTERÍSTICAS DEL RECIÉN NACIDO

La Tabla 6 muestra las características propias del recién nacido. Existe una mayor tasa de recién nacidos de bajo peso entre gestantes con EHE, así como puntuaciones de APGAR más bajas y mayor porcentaje de valores patológicos del pH de la arteria umbilical.

Tabla 6. Características del recién nacido

Características del RN	No EHE (n = 488)	EHE (n = 230)	p-valor	HG (n = 114)	PESCG (n = 82)	PECCG (n = 34)	p-valor
Peso RN, media (DE)	3290±510	2910±771,8	<0,001	3161,3±599,8	2959,6±711,6	1895,8±629,1	Δ
APGAR 1, media (DE)	8,7±1,2	7,9±2,2	<0,001	8,3±1,6	8,1±1,8	6,1±3,5	0,0169 ^A 0,0031 ^B <0,0001 ^C <0,0001 ^E <0,0001 ^F
APGAR 5, media (DE)	9,5±1,2	8,9±1,9	<0,001	9,3±1,5	9,1±1,7	7,4±3,2	0,0097 ^B <0,0001 ^C <0,0001 ^E <0,0001 ^F
pH umbilical patológico, n(%)	58 (12,8%)	41 (19,1%)	P=0,044	17 (15,6%)	16 (20,3%)	8 (29,6%)	NS
pH grave (<7), n(%)	1 (0,2%)	5 (2,3%)	P=0,015	2 (1,8%)	1 (1,3%)	2 (7,4%)	NS

Δ: significativo en todas las comparaciones (p<0,05); NS: no significativo para ninguna comparación (p≥0,05)

^ANo EHE vs HG; ^BNo EHE vs PESCG; ^CNo EHE vs PECCG; ^DHG vs PESCG; ^EHG vs PECCG; ^FPESCG vs PECCG.

RN: Recién nacido

Peso. Las gestantes con EHE presentaron mayor tasa de RN de bajo peso con una media inferior a los 3000 gramos, objetivándose una diferencia de 380 gramos respecto a normotensas, p<0,001. El análisis del peso por cada tipo de EHE mostró que la PECCG presentó los pesos más bajos, con media 1895'8 gramos.

APGAR. Nuestro análisis también mostró peores resultados entre las gestantes con EHE, tanto en la prueba APGAR 1 como APGAR 5, con una diferencia de media respecto a normotensas de 0,8 y 0,6 respectivamente. En ambos casos, la principal asociación se estableció con el grupo de PECCG, que presentó los resultados más nefastos.

pH de la arteria umbilical: Se demostró mayor tasa de resultados patológicos entre las gestantes con EHE (19,1% vs 12,8% en normotensas, p =0,044). La principal diferencia, a pesar de no alcanzar significación estadística, se estableció con los casos de PECCG (29,6%), especialmente cuando los niveles de pH se encontraban descendidos <7, asociándose a situaciones de riesgo grave.

6.4 DESARROLLO DE EVENTOS OBSTÉTRICOS ADVERSOS

En la Tabla 7 se muestran los resultados del desarrollo de eventos obstétricos adversos. Las gestantes con cualquier EHE presentaron mayores tasas de complicaciones materno-fetales (9,1% vs 0,4% en normotensas, p<0,001). Llevando a cabo un análisis exhaustivo se evidenciaron diferencias significativas entre todos los grupos de gestantes frente a aquellas con PECCG, siendo, con un 47,1%, el que mayor porcentaje de complicaciones mostró. Como se refleja en la Tabla 8, el riesgo de complicaciones fue catorce veces superior en los casos de EHE.

Tabla 7. Eventos obstétricos adversos

Evento obstétrico adverso	No EHE (n = 488)	EHE (n = 230)	p-valor	HG (n = 114)	PESCG (n = 82)	PECCG (n = 34)	p-valor
Desarrollo de complicaciones, n(%)	2 (0,4%)	21 (9,1%)	<0,001	2 (1,8%)	3 (3,7%)	16 (47,1%)	<0,001 ^C <0,001 ^E <0,001 ^F
Éxito fetal anteparto, n(%)	2 (0,4%)	8 (3,5%)	0,002	2 (1,8%)	1 (1,2%)	5 (14,7%)	<0,001 ^C <0,001 ^E <0,001 ^F
DPPNI, n(%)	0 (0%)	6 (2,6%)	<0,001	0 (0%)	2 (2,4%)	4 (11,8%)	<0,001 ^C <0,001 ^E
Síndrome de HELLP, n(%)	0 (0%)	10 (4,3%)	<0,001	0 (0%)	0 (0%)	10 (29,4%)	<0,001 ^C <0,001 ^E <0,001 ^F
Eclampsia, n(%)	0 (0%)	3 (1,3%)	0,033	0 (0%)	0 (0%)	3 (8,8%)	<0,001 ^C
HPP, n(%)	11 (2,3%)	19 (8,3%)	<0,001	3 (2,6%)	12 (14,6%)	4 (11,8%)	<0,001 ^B <0,001 ^C <0,001 ^D
CIR, n(%)	16 (3,3%)	30 (13%)	<0,001	7 (6,1%)	10 (12,2%)	13 (38,2%)	<0,001 ^B <0,001 ^C <0,001 ^E <0,001 ^F
PEG, n(%)	16 (3,3%)	17 (7,4%)	0,024	12 (10,5%)	3 (3,7%)	2 (5,9%)	0,014 ^A
DG en tratamiento, n(%)	34 (7%)	18 (7,8%)	0,894	12 (10,5%)	5 (6,1%)	1 (2,9%)	NS
Colestasis intrahepática, n(%)	1 (0,2%)	2 (0,9%)	0,242	2 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
Ingreso en UVI/REA, n(%)	1 (0,2%)	16 (7%)	<0,001	0 (0%)	1 (1,2%)	15 (45,5%)	<0,001 ^C <0,001 ^D <0,001 ^F
· Estancia en UVI/REA(días), media(DE)	-	-	-	3,73±1,85	5,56±3,43	10,85±6	<0,001

NS: no significativo para ninguna comparación (p≥0,05)

^ANo EHE vs HG; ^BNo EHE vs PESCG; ^CNo EHE vs PECCG; ^DHG vs PESCG; ^EHG vs PECCG; ^FPESCG vs PECCG.

DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normoinserta; HPP: hemorragia postparto.

Tabla 8. Modelo de regresión logística de eventos obstétricos adversos

Resultado obstétrico adverso*	RR (IC 95%)	p-valor
Desarrollo de complicaciones	14,88 (3,52- 62,93)	<0,001
Exitus fetal	5,67 (1,21- 26,49)	0,002
HPP	3,66 (1,79-8,49)	<0,001
CIR	3,98 (2,29-7,54)	<0,001
PEG	2,25 (1,12- 4,63)	0,01
Ingreso UVI/REA	34,09 (4,55- 255,53)	<0,001

*Se compara el riesgo en EHE frente a no EHE;

RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de confianza.

HPP: hemorragia postparto.

Se demostró una mayor incidencia de éxito fetal entre las gestantes con EHE (3,5% vs 0,4% en las normotensas, p=0,002), apreciándose diferencias significativas entre todos los grupos: normotensas (0,4%), HG (1,8%) y PESCG (1,2%), respecto a PECCG (14,7%). Según el análisis de regresión logística, el riesgo de muerte fetal se multiplicaba por 5 entre el grupo de casos.

Un 2,6% de las gestantes con EHE sufrieron DPPNI. La mayor diferencia se estableció entre el grupo de PECCG (11,8%) frente a las gestantes normotensas y HG, que no presentaron ningún caso con esta complicación. El síndrome de HELLP también se desarrolló únicamente entre gestantes con EHE, con una incidencia de 4,3%. En concreto, el grupo de PECCG fue el único que presentó casos de esta complicación (29,4%). Del mismo modo, los cuadros de eclampsia se observaron en el 8,8% de las gestantes con PECCG, no existiendo ningún caso entre los demás grupos estudiados.

El desarrollo de HPP estuvo presente en el 8,3% de las gestantes con EHE, frente a un 2,3% de normotensas, asociándose en mayor medida a las gestantes con PE con diferencias significativas tanto entre PESCG como PECCG con el resto de grupos. La mayor diferencia se estableció entre normotensas y PESCG (2,3% vs 14,6%, $p < 0,001$). En la Tabla 8 se puede apreciar cómo el riesgo de HPP se triplicaba entre los casos con EHE.

Se apreció una mayor incidencia de CIR entre las gestantes con EHE (13% vs 3,3% en normotensas, $p < 0,001$). Comparando específicamente los diferentes grupos entre sí, todos mostraron una diferencia relevante respecto a la PECCG, así como entre las gestantes normotensas y aquellas con PESCG. Las tasas de PEG también demostraron ser significativamente superiores entre gestantes con EHE (7,4% vs 3,3% en normotensas), observándose la mayor diferencia entre normotensas y HG (3,3% vs 10,5%, $p = 0,014$). De este modo, el desarrollo de algún EHE aumentaba casi cuatro veces el riesgo de CIR y duplicaba el riesgo de PEG, tal y como muestra la Tabla 8.

En cuanto a otras complicaciones analizadas, como la diabetes o la colestasis intrahepática, no se observó relación significativa con EHE.

Las gestantes con EHE tuvieron mayor riesgo de complicaciones graves que requirieron ingreso en UVI/REA (7% vs 0,2% entre normotensas, $p < 0,001$). La relación fue significativa entre los grupos de PE, principalmente en PECCG (45,5%). Esto demuestra que el mayor riesgo de requerir ingreso en UVI/REA lo presentaban las gestantes con PECCG, con una estancia media de 10,85 días.

7. DISCUSIÓN

La incidencia de EHE, excluyendo las gestantes con HTC, en 2018 y 2019 fue de 5,1% y 4,7% respectivamente. La razón por la que hemos excluido a estas pacientes de nuestro estudio se debe a que la HTC resulta factor confusor al estar presente en varios de los EHE a la vez (tanto en HTC como en PE sobreañadida). Este grupo de pacientes será objeto de un estudio independiente. Asimismo, las gestaciones múltiples se excluyeron debido al pequeño tamaño muestral que presenta nuestro estudio, pues probablemente los resultados obtenidos serían poco representativos de la realidad, ya que en el grupo control seleccionado de forma aleatoria no hay ningún caso de gestación múltiple.

Los factores de riesgo sociodemográficos maternos que contribuyen al incremento de riesgo de desarrollar EHE en nuestro análisis coinciden con muchos de los observados en estudios previos. No obstante, en contraste con la mayoría de los ensayos anteriores, en nuestro trabajo hemos clasificado la PE según los criterios de gravedad, y no por edad gestacional a la finalización del parto (precoz/tardía) con el objetivo de evitar infraestimar aquellas PE tardías que desarrollan potenciales complicaciones; en nuestro estudio, 18 de las 34 PECCG finalizaron la gestación después de la semana 34, por lo que se habrían considerado tardías, y, sin embargo, mostraron criterios de gravedad. A pesar de ello, el escaso tamaño muestral del grupo de PECCG ha sido una de las principales limitaciones de nuestro estudio, pues probablemente, muchos resultados en este grupo no alcanzaron significación suficiente por este motivo.

Respecto a la edad materna, la literatura demostró que las gestantes mayores de 40 años duplican el riesgo de HG, mientras que aquellas con PE, incrementan este riesgo con OR de 1,96 (IC 95% 1,72-2,24)⁽¹⁵⁾. Por su parte, Poon *et al.*⁽⁸⁾ también observaron mayor relación de edades avanzadas con aquellas gestantes que desarrollaron HG y PE tardía con OR 1,04 en ambos grupos, frente a las gestantes normotensas y con PE precoz. Todo esto apoya los resultados de nuestro estudio, que demostró que por cada año que se incrementa la edad materna, se multiplica el riesgo de EHE con OR 1,05, principalmente en las gestantes con HG, que presentaron una media de 33 años.

La literatura también ha evidenciado una fuerte asociación entre gestantes con IMC_i elevado y el desarrollo tanto de PE tardía como HG con OR 1,10 (IC 95% 1,07-1,13)⁽⁸⁾ y que en aquellas gestantes con IMC_i superior a 28 se incrementa cinco veces el riesgo de

HG y se triplica el de PE⁽¹³⁾. Todo esto apoya los resultados de nuestro trabajo, estableciendo la obesidad como potente factor de riesgo, ya que con IMCi superior a 30, se duplica el riesgo de EHE en nuestra población a estudio, principalmente, de HG.

Respecto a la raza materna, a pesar de no poder considerarla un factor de riesgo significativo tras el estudio de regresión logística, los resultados obtenidos en nuestro trabajo parecen ir a favor de lo que ya concluían Poon *et al.*⁽⁸⁾ estableciendo la raza negra como factor de riesgo de PE precoz que, a su vez, suele ser la de mayor gravedad.

En nuestro estudio observamos una fuerte asociación entre las gestantes nulíparas con el desarrollo de PESCG. Asimismo, las primigestas duplican el riesgo de EHE, principalmente en PE. Estos resultados coinciden con el estudio publicado por Shen *et al.*⁽¹⁴⁾ en 2017, que también demostró que el riesgo de PE y HG se duplica en ausencia de partos previos.

El tabaco se ha considerado un factor protector frente al desarrollo de EHE⁽¹²⁾. Sin embargo, tras el análisis de regresión logística, no podemos afirmar que, en nuestra población a estudio, constituya un factor protector, pues presenta un OR 0,71 (IC 95% 0,46-1,09).

En cuanto a los antecedentes obstétricos, nuestro análisis demostró una fuerte asociación entre las gestantes a estudio con el antecedente de PE. Este factor incrementaba seis veces el riesgo de EHE. Múltiples estudios han demostrado también esta importante relación; comparado con la HG, el riesgo de desarrollar PE precoz era cuatro veces superior, mientras que, en la PE tardía se duplicaba⁽⁸⁾. Sin embargo, otro estudio demostró un riesgo superior entre las gestantes con HG RR 14,09 (IC 95% 9,28-21,40) frente a aquellas con PE global RR 6,35 (IC 95% 3,69-10,94)⁽¹⁴⁾, lo cual coincide con los resultados obtenidos en nuestro estudio, que mostró mayor relación con la HG.

En lo referente al modo de obtención de la gestación, con nuestros datos, las TRA triplican el riesgo de desarrollar algún EHE. Dada la diversidad de resultados respecto a este factor en la bibliografía revisada, hemos centrado nuestro estudio en analizar las diferentes TRA, obteniendo datos significativos que demuestran un riesgo cinco veces superior de PE (tanto PESCG como PECCG) con la gestación obtenida a través de FIV-OD, en probable relación con una base inmunológica debido a la exposición materna a nuevos antígenos. A favor de esto, una revisión de múltiples estudios demostró un aumento de

PE en los casos de OD con RR 4₍₂₂₎. No obstante, a diferencia del estudio de Poon *et al.*⁽⁸⁾ no hemos obtenido resultados significativos que puedan demostrar una mayor relación de PE con la inducción de la ovulación simple.

Con nuestros datos, la PE grave parece asociar mayor riesgo de prematuridad, coincidiendo con los resultados obtenidos en un estudio multicéntrico en el que el riesgo de parto pretérmino se triplicaba entre las gestantes con PE de forma significativa⁽¹⁶⁾.

En relación con el recién nacido, la importante asociación de EHE con bajo peso al nacer obtenida en nuestros resultados, concuerda con los resultados obtenidos en estudios previos que mostraron menores pesos entre los casos de PE (promedio inferior a 3000 gramos) frente a HG⁽¹⁶⁾. En el estudio de Shiozaki *et al.*⁽¹⁵⁾ también se evidenciaron mayores tasas de bajo peso en recién nacidos de gestantes con PE (promedio 2192,8 gramos). Por su parte, APGAR con baja puntuación asocia mayor relación de resultados cardiorrespiratorios desfavorables entre las gestantes con PECCG, coincidiendo con el análisis de Shen *et al.*⁽¹⁴⁾.

Nuestros resultados mostraron una tasa de complicaciones obstétricas significativamente superior entre las gestantes con PECCG. Obtuvimos una alta incidencia de éxitus fetal, en concordancia con la literatura, que ya ha demostrado mayor asociación de muerte neonatal entre las gestantes con PE frente a aquellas con HG (2,7% vs 1%) y normotensas (1,5%)⁽¹⁵⁾. Los casos con DPPNI en nuestro estudio, se asociaron fundamentalmente a gestaciones con PECCG, coincidiendo con estudios previos que mostraron un incremento del riesgo para la PE tres veces superior, no siendo significativa la relación con HG⁽¹⁴⁾, constituyendo así la PE un factor de riesgo importante para el desarrollo de este evento obstétrico. En cuanto al riesgo de HPP, hallamos que se triplica en los casos de PE, lo cual resulta importante de cara a establecer indicación de profilaxis de HPP en gestantes con este estado hipertensivo. El riesgo de alteraciones del crecimiento fetal también comprobamos que fue mayor entre las gestantes con EHE; concretamente los resultados obtenidos nos sugieren mayor relación de CIR con PE, mientras que, el desarrollo de PEG parece estar más relacionado con HG. Sin embargo, el estudio de Shen *et al.*⁽¹⁴⁾ demostró un incremento del riesgo de PEG en las gestantes con PE con un OR 2,81 (IC 95% 1,89-4,18). A diferencia de nuestro estudio, este hecho no pudo demostrarse en aquellas gestantes con HG, que presentaron un OR 1,14 (IC 95% 0,70 - 1,85).

Finalmente, hay que destacar que, en nuestra población, la PE grave asoció mayor tiempo de estancia en unidades de cuidados intensivos (RR 34,09), coincidiendo con estudios previos que demostraron mayor riesgo de estancia en UCI superior a 7 días entre casos de PE (OR 1,5)⁽¹⁶⁾. Este hecho, supone un incremento del número de días de ingreso, pruebas complementarias y tratamientos, lo cual se traduce en un aumento del coste sanitario anual.

8. CONCLUSIONES

Las pacientes con EHE comparten una serie de factores de riesgo con diferente magnitud. Sin embargo, las gestantes con HG y PE muestran distintos perfiles, probablemente debido a las diferencias etiológicas y mecanismos fisiopatológicos. Ambos grupos de EHE asocian complicaciones perinatales de diversa magnitud, siendo las de mayor gravedad aquellas que se producen entre las gestantes con PECCG.

De este modo, los cribados individualizados para cada población particular podrían ayudar a mejorar las medidas preventivas y los resultados obstétricos, reduciendo, de esta manera, los costes sanitarios asociados a las complicaciones.

9. AGRADECIMIENTOS

Llegados a este punto, quiero agradecer al Servicio de Ginecología y Obstetricia del HUNSC que me haya permitido formar parte del equipo para llevar a cabo este estudio. A mis tutoras, Sara y Alicia, les agradezco su implicación a lo largo de todo este proceso, pues sin su ayuda y su apoyo, no habría sido posible. Mencionar también el interés mostrado por Lidia, Residente de 3º año, así como la dedicación de Miguel Ángel, que ha sido mi guía en lo referente al estudio estadístico. Ha sido un placer trabajar con este grupo de profesionales.

10. ¿QUÉ HE APRENDIDO REALIZANDO EL TFG?

A lo largo de la realización de mi trabajo de fin de grado he aprendido a manejar el programa Drago del HUNSC para trabajar con las historias clínicas de las pacientes y poder recopilar los datos de estas. Además, he aplicado y ampliado mis conocimientos sobre estadística, diseñando una base de datos de forma adecuada y manejando el programa estadístico R.

Asimismo, he desarrollado mayor agilidad a la hora de enfrentarme a la lectura de un artículo científico, así como realizar una búsqueda bibliográfica con la que poder comparar mi estudio y establecer una discusión consistente.

Terminando, he visto desde dentro cómo trabajan en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del HUNSC, sintiéndome parte del equipo gracias a la implicación de mis tutoras.

En resumen, la elaboración de mi trabajo me ha permitido adquirir mayor grado de autonomía ante la realización de un estudio científico, mejorar la capacidad de síntesis en cuanto a mis conclusiones y aprender a trabajar con un equipo de profesionales médicos. En definitiva, espero que este trabajo me sea de gran utilidad de cara a mi formación en el futuro servicio donde realice mi especialidad.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. ACOG. Hypertension in pregnancy: Executive summary. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5): 1122-31.
2. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(Suppl 1):1-33.
3. WHO systematic analysis. Lale Say. *Lancet Glob Health* 2014 2:e323-3.
4. Basso O, Rasmussen S, Weinberg CR, Wilcox AJ, Irgens LM, Skjaerven R. Trends in fetal and infant survival following preeclampsia. *JAMA.* 2006;296(11):1357-62.
5. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ.* 2005;331(7525):1113-7.

6. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-22.
7. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP Classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24-43.
8. Poon LCY, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens.* 2010;24(2):104-10.
9. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:I2381.
10. Magee LA, von Dadelszen P, Bohun CM, Rey E, El-Zibdeh M, Stalker S, et al. Serious perinatal complications of non-proteinuric hypertension: An international, multicentre, retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003;25(5):372-82.
11. Hall ME, George EM, Granger JP. The heart during pregnancy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2011;64(11):1045-50.
12. Ros HS, Cnattingius S, Lipworth L. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *Am J Epidemiol.* 1998; 147(11):1062-70.
13. Li X, Tan H, Huang X, Zhou S, Hu S, Wang X, et al. Similarities and differences between the risk factors for gestational hypertension and preeclampsia: A population based cohort study in south China. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(1):66-71
14. Shen M, Smith GN, Rodger M, White RR, Walker MC, Wen SW. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175914.
15. Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S, Saito S. Comparison of risk factor for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(2):492-9.
16. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba’aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):921-31.

17. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753.
18. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: Recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(4Pt2):1408-12.
19. Wang Z, Wang P, Liu H, He X, Zhang J, Yan H, et al. Maternal adiposity as an independent risk factor for pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev*. 2013;14(6):508-21.
20. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim K-H. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):763-70.
21. Luke B, Brown MB, Eisenberg ML, Callan C, Botting BJ, Pacey A, et al. In vitro fertilization and risk for hypertensive disorders of pregnancy: associations with treatment parameters. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(4):350.e1-350.e13.
22. Thomopoulos C, Salamalekis G, Kintis K, Andrianopoulou I, Michalopoulou H, Skalis G, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(2):173-83.
23. Goodwin AA, Mercer BM. Does maternal race or ethnicity affect the expression of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3Pt2):973-8.
24. Nilsson E, Ros HS, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG*. 2004;111(3):200-6.
25. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565.
26. Bramham K, Briley AL, Seed P, Poston L, Shennan AH, Chappell LC. Adverse maternal and perinatal outcomes in women with previous preeclampsia: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):512.e1-9.
27. Rasmussen S, Irgens LM, Dalaker K. A history of placental dysfunction and risk of placental abruption. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1999;13(1):9-21.
28. Lal AK, Gao W, Hibbard JU. Eclampsia: Maternal and neonatal outcomes. *Pregnancy Hypertens*. 2013;3(3):186-90.
29. The R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. 2020.

12. ASPECTOS ÉTICOS

El Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) emitió dictamen FAVORABLE para la realización de este estudio en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, con fecha 18 de diciembre de 2020. (Ver Anexo 1).

13. ANEXOS

13.1 ANEXO 1. DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN POR CEIM



El estudio de investigación titulado: "Factores de riesgo y complicaciones materno-fetales asociadas a los Estados Hipertensivos del Embarazo", versión Segunda, de 26 de noviembre de 2020, con código CHUNSC_2020_88, del que son Investigadores Principales la Dra. SARA CAAMINA ALVAREZ y la Dra. ALICIA OTILIA RODRIGUEZ ZURITA, ha sido evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) en su sesión del 29/10/2020, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo con los objetivos del estudio.

Se garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal, y dadas las características del estudio y de forma excepcional no se solicitará el Consentimiento Informado.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por todo ello, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) emite dictamen FAVORABLE para la realización de este estudio en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Presidente del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Este documento ha sido firmado electrónicamente por:	
EMILIO JOSE SANZ ALVAREZ - FEA FARMACOLOGIA CLINICA	Fecha: 18/12/2020 - 13:46:59
En la dirección https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente:	
	
0EcjZVR0RDG1ThhF2bwG2OWi1VUxexTtG	
El presente documento ha sido descargado el 18/12/2020 - 13:55:52	