

**RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE ESTRÉS DURANTE EL EMBARAZO Y
LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS ASOCIADOS AL EMBARAZO**

**PRESENTADO POR
NATALIA ANDREA RUIZ GÓMEZ
ESTUDIANTE DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
ESPECIALIZACIÓN DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
POPAYAN - CAUCA 2021**

**RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE ESTRÉS DURANTE EL EMBARAZO Y
LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS ASOCIADOS AL EMBARAZO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

ASESOR METODOLÓGICO

DR. ROBERTH ALIRIO ORTIZ MARTINEZ

DOCENTE UNIVERSIDAD DEL CAUCA

ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

POPAYAN, 2021

CONTENIDO

TÍTULO	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
PREGUNTA:	8
ESTADO DE ARTE	9
MARCO TEORICO	14
OBJETIVOS	27
1- Objetivo General:	27
2- Objetivo Específicos:	27
METODOLOGIA	28
1. Tipo de estudio	28
2. Definición de caso:	28
3. Definición operativa	29
4. Definición de control:	30
5. Población y muestra:	30
6. Cálculo de tamaño de muestra:	30
7. Variables resultado, exposición y covariables	30
RESULTADOS	37
DISCUSIÓN	49
CONSIDERACIONES ETICAS	52
CRONOGRAMA	54
PRESUPUESTO	56
BIBLIOGRAFÍA	57
ANEXOS	66

TÍTULO
RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE ESTRÉS DURANTE EL EMBARAZO Y
LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS ASOCIADOS AL EMBARAZO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THAE) afectan alrededor del 10% de todas las mujeres embarazadas en todo el mundo (1,2). Este grupo de enfermedades y afecciones incluye preeclampsia y eclampsia, hipertensión gestacional, hipertensión crónica e hipertensión crónica más preeclampsia sobreagregada (2). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 289,000 mujeres murieron en todo el mundo como consecuencia de complicaciones relacionadas con el embarazo y el parto, lo que representa aproximadamente 800 muertes maternas al día (OMS 2015). La mayoría de estas muertes ocurrieron en países en desarrollo, y podrían haberse prevenido (3). Los trastornos hipertensivos asociados al embarazo ocurren como ya se mencionó en aproximadamente el 10% de las mujeres embarazadas y la preeclampsia (PE), el más frecuente de estos, afecta al 2–8% de los embarazos (1).

Los trastornos hipertensivos del embarazo son entonces una causa importante de morbilidad aguda grave, discapacidad a largo plazo y muerte entre las madres y los bebés (1,4). En Asia y África, casi una décima parte de todas las muertes maternas están asociadas con trastornos hipertensivos del embarazo, mientras que una cuarta parte de todas las muertes maternas en América Latina se han asociado con esas complicaciones (4). La mayoría de las muertes relacionadas con trastornos hipertensivos se pueden evitar brindando atención oportuna y efectiva a las mujeres que presentan tales complicaciones (5). En Colombia, tiene una incidencia del 7% de los embarazos (6) y La razón nacional preliminar de mortalidad materna a semana epidemiológica 20 del 2019 es de 50,5 muertes por cada 100000 nacidos vivos y en cuanto a las causas de muerte materna la principal causa son los trastornos hipertensivos asociados al embarazo con el 18,5 % hasta ahora en el 2019 (7). Por lo tanto, la optimización de la atención médica para las mujeres durante el embarazo, parto y puerperio para prevenir y tratar los trastornos hipertensivos del embarazo es un paso necesario hacia el logro de los Objetivos de Desarrollo sostenible (8).

Además, en Colombia se estima que el 35% de las muertes maternas están asociadas con trastornos hipertensivos del embarazo, siendo estas complicaciones un problema prioritario de salud pública (9). La preeclampsia es una de las patologías de mayor interés entre los obstetras, dada su alta complejidad y la gran cantidad de interrogantes que aún rondan su fisiopatología y etiopatogenia lo que la ha convertido en uno de los temas preferidos de la obstetricia. (9). Los trastornos hipertensivos asociados al embarazo son entonces una patología frecuente de alto impacto en la población obstétrica, mostrando ser una causa importante de morbimortalidad en esta población, su origen se ha descrito basado en una teoría multifactorial, donde el compromiso materno secundario a esta entidad puede ser muy variable, pero en general su detección temprana y la terminación oportuna de la gestación pueden llegar a disminuir dicha morbimortalidad materna (9).

Es así como se han estudiado entonces los diferentes factores de riesgo comunes de los THAE los cuales pueden agruparse en factores familiares, sociales, ambientales y personales (10, 11). Dentro de los factores de riesgo a tener en cuenta para la aparición de complicaciones hipertensivas durante el embarazo se han descrito como factores de riesgo moderado: nuliparidad, raza afroamericana, edad mayor o igual a 35 años o < 19 años (9,12), factores de la historia personal, el IMC mayor o igual a 30 kg/m² y el antecedente familiar de preeclampsia y como factores de alto riesgo: historia de preeclampsia, embarazo gemelar, hipertensión crónica, diabetes tipo I y tipo II, enfermedad renal, enfermedad autoinmune. (9).

A pesar de que existe muchos estudios referentes a los trastornos hipertensivos asociados al embarazo estos continúan sin tener relaciones causales claras, sin embargo, se han identificado diversos factores de riesgo, así como condiciones fisiopatológicas y clínicas predictoras de la enfermedad (algunos ya mencionados). Esto puede atribuirse en cierta medida a las estrategias que se han seleccionado para dar respuesta a las interrogantes relacionadas con su génesis, las cuales se han caracterizado fundamentalmente por un enfoque unicausal y biológico, sin considerar prácticamente las exigencias adaptativas de carácter psicosocial que surgen durante la gestación. (13,14)

Durante la gestación, la mujer debe enfrentar tres realidades: la aparición de un nuevo ser; las profundas modificaciones biológicas, anatómicas y fisiológicas que alteran su imagen corporal, que la conducen a transformación física; y su nuevo rol social. Estos hechos generan en la mujer alteraciones psicológicas, sentimientos ambivalentes e incrementan la ansiedad ante las demandas sociales. La utilización de estrategias de afrontamiento por parte de la mujer embarazada debe ayudarle a adaptarse a la nueva situación, a buscar soporte social, emocional y económico, evitando así que dichos factores puedan causarle alteraciones mayores a ella o al producto del embarazo. (15)

Con todo ello queremos intentar explicar por qué una investigación de la preeclampsia desde una perspectiva biomédica resultará siempre insuficiente, puesto que el embarazo es un fenómeno social y la mujer es un psiquismo consciente; en este marco urge desarrollar una teoría que explique a la preeclampsia también como un fenómeno social que se traduce en mecanismos de adaptación biológicos. (16).

Diversos estudios han identificado a la ansiedad, la depresión, la disfunción familiar y la violencia al interior del hogar como factores psicosociales que incrementan significativamente en la gestante el riesgo para desarrollar preeclampsia. (14,17,18). Se ha demostrado que existe una relación entre la ansiedad y la depresión durante el embarazo y preeclampsia, incrementándose el riesgo de desarrollar dicha enfermedad si la ansiedad y depresión estuvieron presentes desde el primer trimestre del embarazo. Aunque no está claro cómo la ansiedad y la depresión podrían provocar preeclampsia; se propone como hipótesis que durante el afrontamiento de un evento estresante hay secreción de hormonas vasoactivas y otros transmisores neuro-endocrinos, los cuales podrían aumentar la resistencia vascular periférica, la resistencia a la insulina y la producción de citoquinas

proinflamatorias como la interleuquina 6 que facilitan el desarrollo de disfunción endotelial y preeclampsia. (17,19,20) Tanto la ansiedad como la depresión se pueden expresar como estados emocionales transitorios y como rasgos de la personalidad relativamente estables, no son más que el reflejo subjetivo de la situación vital de la persona, en un momento determinado (en el caso de los estados emocionales) o a lo largo de su vida (en el caso de los rasgos de la personalidad), que se produce de forma activa, modulado por factores intrínsecos (biológicos, históricos, biográficos, etc.) y factores extrínsecos (culturales, educacionales, etc.). El factor que determina la fenomenología de las diferentes formas de expresión de los estados de ansiedad y depresión es la forma particular en la que la persona valora la situación vital y sus recursos o posibilidades de afrontamiento. (15)

Es así como en la presente investigación se plantea el estudio del estrés como factor psicosocial que pudiera estar en relación con los trastornos hipertensivos asociados al embarazo, poco estudiado en nuestra población, dejándonos proporcionar mayor información acerca de cuáles son los factores asociados a esta patología y permitiéndonos crear estrategias para disminuir su incidencia, contribuyendo de esta manera con nuevo conocimiento para mejorar la salud materna y perinatal.

PREGUNTA:

¿Es la presencia de estrés durante el embarazo un factor de riesgo para desarrollar trastornos hipertensivos asociados al embarazo?

ESTADO DE ARTE

Según la OMS, los trastornos hipertensivos del embarazo son una causa importante de morbilidad grave, discapacidad crónica y muerte entre las madres, los fetos y los recién nacidos. En África y Asia, casi una décima parte de las defunciones maternas están relacionadas con estos trastornos, mientras que, en América Latina, una cuarta parte de las defunciones maternas se relacionan con esas complicaciones. Entre los trastornos hipertensivos que complican el embarazo, la preeclampsia y la eclampsia sobresalen como las causas principales de morbilidad y mortalidad maternas y perinatales. La mayoría de las muertes causadas por la preeclampsia y la eclampsia se pueden evitar prestando atención oportuna y eficaz a las mujeres que tienen estas complicaciones. (21)

Es por lo anterior que su importancia sigue vigente y obedece, en gran medida, a la estrecha relación que guarda la enfermedad con las cifras de mortalidad materna en todo el mundo. Se propone la incorporación de un concepto directriz que permita establecer un principio explicativo general para vincular, causalmente, las características socioepidemiológicas y psicosociales de grupos poblacionales susceptibles con los procesos clínicos, fisiopatológicos, bioquímicos y moleculares de la enfermedad. Este concepto se refiere al estrés, que operativamente se define como un proceso mediador psicobiológico, cuya expresión fisiológica, bioquímica y molecular es la traducción a nivel orgánico de la respuesta del individuo a diversos estímulos del entorno sociocultural que percibe como amenazantes. (22)

ASOCIACION CLINICA ESTRÉS Y PREECLAMPSIA

Varios son los estudios que han evaluado y encontrado asociación de eventos desencadenantes de estrés en la vida cotidiana y el desarrollo posterior de PE. Un estudio multicéntrico de Pakistán concluyó que la percepción de estrés por parte de la gestante con factores de riesgo de PE se asoció con mayor riesgo de PE con OR ajustado 1.32; IC del 95% [1.19-1.46], por cada 5 unidades de aumento en la percepción escala de estrés.(23)

Otro estudio que se realizó con un cuestionario auto administrado que fueron completados por 725 pacientes y 880 controles concluyó que el estrés emocional durante el embarazo se asoció con un riesgo 1,6 veces mayor de desarrollar una enfermedad hipertensiva durante el embarazo. La diferencia entre controles fue estadísticamente significativa para las mujeres que presentaban PE [17.8% / 40%; $p < 0.0001$].(24)

Un estudio de casos y controles realizado en el Boston Medical Center con 3214 mujeres , concluyó que el estrés percibido durante la vida, el estrés percibido durante el embarazo y la hipertensión crónica se asociaron con mayor riesgo de PE OR (95%)asi: Estrés percibido en la vida : 2,1 [1,6 – 2,8]; Estrés percibido durante el embarazo: 1,7 [1.3 – 2.1]; Hipertensión crónica: 11.1 [8,1 – 15,4](25)

Estudio realizado en Quebec, Canadá en 10 Hospitales, concluyó que las mujeres expuestas a una gran tensión eran más propensas a desarrollar preeclampsia con

una OR 2,1 con IC de 95 [1,1- 4,1] que las mujeres expuestas a una baja tensión laboral.(26)

En Chapel Hill, Carolina del Norte se llevó a cabo un estudio de casos y controles que arrojó los siguientes resultados: El análisis de regresión logística indicó un riesgo de 3,1 veces con IC del 95% [1,2- 7,8] mayor riesgo de PE para las mujeres empleadas en trabajos de alto estrés (alta demanda psicológica, baja latitud de decisión) y una OR de 2.0 con IC del 95% [1.0- 4,3] para trabajos de bajo estrés en comparación de mujeres que no trabajan. Además, las mujeres que trabajan tenían 2,3 veces más riesgo de desarrollar PE IC del 95% [1,2 – 4,6] en comparación con las mujeres que no trabajan. (22)

Estudio realizado en El Instituto Nacional Materno Perinatal, en Perú. Concluyó que: La ansiedad con una OR de 3,24 con IC del 95% [1,28 – 8,49]; La Depresión con un OR de 3,35 con IC del 95 % [1,12 – 9,99]; y la Violencia con OR de 2,41 con IC del 95% [1,08 – 5,38] se asociaron significativamente con PE. (15)

Existe evidencia epidemiológica donde los trastornos hipertensivos del embarazo son una de las principales causas de la mortalidad y morbilidad fetales, y afectan aproximadamente 8% de todos los embarazos , en un estudio de cohortes que hizo parte del Amsterdam Born Children and their Development se investigó la asociación de estrés psicosocial temprano en el embarazo y el desarrollo de trastornos hipertensivos en mujeres nulíparas y compara la PE y la hipertensión gestacional para evaluar posibles diferencias en el origen, no se encontró relación entre estrés psicosocial en la primera mitad del embarazo y PE e hipertensión gestacional en mujeres nulíparas (27).

Se llevó a cabo un estudio de cohorte en Dinamarca y Suecia entre 1978-2008 y 1973-2006 respectivamente en donde se evaluó el estrés secundario a un duelo por pérdida de familiares allegados durante el embarazo y dentro del año anterior al mismo, en este se encontró un aumento del riesgo de PE en quienes perdieron un pariente dentro de los 6 meses anteriores a la concepción con un OR: 1.14 [IC del 95%: 1.06 – 1.23] y durante el primer trimestre del embarazo OR: 1,15 [IC del 95%: 1,03-1,29). Se relacionó de manera estrecha con PE temprana que con PE tardía. La relación de mayor importancia se encontró entre la pérdida de un niño y PE temprana cuando la ventana de exposición fue de 6 meses antes del embarazo hasta el inicio del segundo trimestre con un OR: 4.03 [IC 95%: 2.46-6.61] (28)

Un estudio realizado en el sistema Veterans Health Administration de EEUU evaluó la relación de estrés postraumático y complicaciones durante la gestación, en donde se observó que el diagnóstico de síndrome de estrés pos traumático actual se asoció con un mayor riesgo de PE con RR: 1.3 [IC del 95%: 1.1 y 1.6](29).

Un estudio realizado en Irán (2013) recomienda el manejo del estrés cognitivo-conductual como un tratamiento preferido para reducir el estrés, la ansiedad y la depresión en mujeres embarazadas. (30) Jayashree et al. informó sobre el yoga prenatal como una técnica eficaz para reducir la hipertensión gestacional y la

preeclampsia. (31) Leeners et al. encontró que el estrés mental durante el embarazo se asoció con un aumento de 1.6 veces en el riesgo de hipertensión gestacional. (32) Los niveles de estrés mental son significativamente más altos en mujeres con preeclampsia severa e hipertensión que en mujeres con hipertensión gestacional leve. (33) Existe una relación entre la pérdida del bebé y la preeclampsia primaria, y esta relación es más fuerte cuando la pérdida ocurrió desde 6 meses antes del embarazo hasta el comienzo del segundo trimestre del embarazo. (34) Marcoux et al. encontró que las mujeres con una alta tensión laboral son 2.1 veces más propensas a desarrollar preeclampsia que aquellas con una menor tensión laboral (26). En un estudio realizado por Vollebregt et al. en los Países Bajos, se encontró que el estrés laboral, la ansiedad, la ansiedad inducida por el embarazo y la depresión no tienen efectos sobre la incidencia de preeclampsia o hipertensión gestacional. (27) Por lo tanto, es esencial para los proveedores de atención médica que examinen los niveles de estrés de las mujeres embarazadas y recomienden estrategias prácticas para el manejo del estrés en función de sus factores de estrés y condiciones particulares.

Consecuencias de los trastornos hipertensivos asociados al embarazo

La enfermedad cardiovascular, incluida la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, se ha convertido en la principal causa de muerte en las mujeres de todo el mundo. Haber tenido un embarazo complicado por preeclampsia predispone al desarrollo de enfermedades cardiovasculares más adelante en la vida. La preeclampsia causa morbilidad y mortalidad significativas en el entorno agudo con afectación multisistémica por lo que hasta ahora se está aprendiendo que mientras estos efectos agudos se resuelven en el corto y mediano plazo, su legado es duradero, así a largo plazo se han vinculado diferentes mecanismos por los cuales se puede desarrollar hipertensión a largo plazo, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, diabetes y tromboembolismo venoso posterior a un THAE. (35)

Por lo anterior se hace evidente que las mujeres con preeclampsia o hipertensión gestacional tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la vejez. Las razones para esto siguen siendo poco conocidas, pero hay muchos cambios en el embarazo normal que se exacerban en la preeclampsia y tienen una relevancia potencial para el desarrollo de la enfermedad vascular. Es posible que ocurra un daño sutil pero permanente a la vasculatura en las mujeres durante el embarazo; la mayoría de estos cambios se resuelven después del parto, pero un subgrupo de mujeres con embarazos con THAE estará en riesgo cardiovascular de por vida. La clave para la prevención es, en primer lugar, la conciencia pública de este problema y luego un mejor reconocimiento de la presión arterial anormal y otros factores de riesgo tradicionales después del parto. A falta de un mejor consejo en la actualidad, todas las mujeres que han tenido un embarazo con THAE deben recibir un seguimiento específico y adoptar un estilo de vida saludable que les permita alterar ese riesgo cardiovascular al que están sometidas posterior al THAE. (35)

Implicaciones a largo plazo para la salud pediátrica

La preeclampsia superpuesta a la hipertensión preexistente, en comparación con la hipertensión preexistente sola, no tiene efectos adversos sobre el desarrollo intelectual (36). La hipertensión gestacional y la preeclampsia pueden predecir efectos modestos a largo plazo en el desarrollo infantil. Los niños de mujeres con preeclampsia tuvieron mejores resultados (es decir, reducción de la morbilidad como la ansiedad) a los 5 y 8 años, pero los niños de mujeres con hipertensión gestacional tenían más probabilidades de tener un comportamiento más deficiente a partir de los 8 años, con la mayor diferencia visto a los 14 años. (37)

Ambos tipos de trastornos hipertensivos del embarazo se asociaron en estudios con una pequeña reducción en la capacidad verbal de importancia clínica incierta. Los efectos del desarrollo neurológico de la preeclampsia persistieron incluso cuando se combinaron o se ajustaron para la edad gestacional y el factor de riesgo de resultados adversos del desarrollo neurológico, no se ha estudiado junto con la preeclampsia. Pero no todos los estudios proporcionan una imagen coherente de la asociación entre los trastornos hipertensivos del embarazo y la función cognitiva pediátrica. El patrón mixto de resultados probablemente surge de las diferencias metodológicas, en particular las diferentes poblaciones de estudio y diseños de estudio. (38)

Aunque no se conoce bien los efectos de la terapia antihipertensiva sobre los recién nacidos, algunos ensayos controlados aleatorizados pequeños han mostrado que los bebés de madres tratadas con antihipertensivo (principalmente metildopa en comparación con los controles normotensos) con mayor frecuencia tuvieron una función motora fina retrasada a los 6 meses de edad, pero también los de madres hipertensas tratadas con placebo tuvieron una evaluación neurológica "cuestionable" y una función motora general retrasada a los 12 meses. (39)

En otros ensayos controlados aleatorizados pequeños, el tratamiento antihipertensivo no se asoció con efectos negativos en el desarrollo infantil cuando se evaluó al 1 año, 18 meses o 7,5 años (metildopa, 242 niños) (40), 18 meses (atenolol, 190 niños) (41) o 7,5 años (nifedipina, 110 niños) (42). En contraste, en un estudio observacional controlado, la metildopa (25 niños expuestos, pero no el labetalol, 32 niños expuestos) se asoció con puntajes de cociente de inteligencia (CI) más bajos, pero en regresión multivariable, el CI se asoció con el CI y la duración del tratamiento antihipertensivo. (43)

Una revisión sistemática y un metaanálisis encontraron que los niños expuestos a preeclampsia tenían valores más altos de presión arterial sistólica y diastólica durante la infancia y la edad adulta temprana en comparación con los controles. El grado de presión arterial elevada está relacionado con el parto prematuro y el índice de masa corporal (IMC) más alto de los niños (44,45). Los efectos de la presión arterial estuvieron presentes a los 21 años (46).

En la cohorte de nacimiento de Helsinki (6410 embarazos), la preeclampsia se asoció con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en la descendencia adulta. (47)

Complicaciones propias del embarazo

En un estudio de cohorte de base poblacional (24,119 mujeres), los trastornos hipertensivos del embarazo y la diabetes mellitus gestacional (DMG) aumentaron en las mujeres que nacieron prematuras, especialmente antes de las 32 semanas (48). Si bien este fue un estudio del parto prematuro en general, se descubrió que los trastornos hipertensivos del embarazo son una causa importante del nacimiento prematuro iatrogénico.

MARCO TEORICO

La preeclampsia (PE) es un síndrome heterogéneo específico del embarazo que junto con la hipertensión crónica/preexistente, preeclampsia superpuesta a la hipertensión crónica e hipertensión gestacional forma parte de los 4 trastornos hipertensivos del embarazo, (49) La PE se define como el inicio de hipertensión acompañado de proteinuria después de la semana 20 de gestación en una mujer previamente normotensa (50), sin embargo un subconjunto de mujeres con PE presentaban hipertensión y signos sistémicos sin proteinuria lo que ha generado la necesidad de ampliar el concepto (51).

Esta patología tiene un gran impacto sobre la morbimortalidad de las gestantes y por tanto su entendimiento es crucial para abordarle y tratarle. Sin embargo, a pesar de la amplia investigación clínica y de laboratorio en curso, muchos conceptos tan básicos como la fisiopatología de la enfermedad siguen sin resolverse; por lo tanto sin llegar a desarrollarse estrategias que provoquen grandes cambios (50,52). Dentro los mecanismos fisiopatológicos que se han desarrollado bajo diferentes estudios para entender la PE, se ha llegado a puntos clave para su interpretación. Se debe entender como un trastorno de la disfunción endotelial vascular materna generalizada que se cree que está relacionada con la isquemia placentaria, aunque todavía se desconoce mucho sobre su patogénesis. El mecanismo es una probable invasión trofoblástica anormal de las arterias espirales maternas uterina durante la implantación de la placenta y las manifestaciones de la enfermedad son causadas por una cascada de eventos puestas en movimiento por la liberación de vasoactivos y factores antiangiogénicos liberados de la placenta en respuesta a la perfusión reducida. La PE se caracteriza por un aumento de la permeabilidad vascular, vasoconstricción, hemólisis microangiopática y la activación del sistema de coagulación con desequilibrio en anticoagulantes y procoagulantes, y una mayor activación plaquetaria (50). Estas alteraciones comprometen la economía del binomio maternofetal haciendo que las manifestaciones clínicas procedan de la alteración de cualquier órgano, entre los más destacados están cerebro, riñón e hígado; se describen varias complicaciones, entre ellas eclampsia que se manifiesta con convulsiones y síndromes que pueden comprometer múltiples órganos como síndrome de Hellp (compromiso hepático, trombocitopénico y hemolisis) (53).

Pese a que no se ha desarrollado una terapia efectiva para prevenir de forma consistente el desarrollo de PE, se trata de hacer intervenciones bajo factores que modifiquen la patogénesis de la enfermedad mucho antes de que la paciente sea sintomática con examen y evaluación cuidadoso de los factores de riesgo y con terapias que apuntan a reducir los efectos de la cascada inflamatoria. Todo aquello que se pueda aplicar con un solo objetivo, el de prevenir las complicaciones obstétricas, que a su vez pueden tener un efecto sustancial en el feto, la madre e incluso en toda la familia (29,51,52)

EPIDEMIOLOGIA

La PE es una enfermedad en salud pública, la Organización mundial de la Salud describe que el 16 % de la muertes maternas son atribuibles a trastornos

hipertensivos (50). La incidencia de PE en las gestantes es bastante considerable; especialmente en entornos sociales con limitaciones en la atención (52,54) como lo son los países de la Latinoamérica andina, donde los trastornos hipertensivos son la segunda causa de muerte materna durante el embarazo (55). Por su parte, en los Estados Unidos, los trastornos hipertensivos complican cerca del 10% de todas las gestantes, siendo que 3% al 5% de las embarazadas se complican con PE; estadística que se toma para predecir el riesgo que tiene toda gestante para desarrollar esta patología; la que por sí misma confiere una morbilidad y mortalidad considerables llegando a ocupar el primer lugar afectando tanto a madre como hijo y explicando un tercio de todas las muertes relacionadas con el embarazo mediante complicaciones como los eventos cerebrovasculares (40% de las muertes asociadas a PE) (51) solo superada en cuanto a mortalidad por la hemorragia obstétrica (52). En Colombia para el 2013 se reportó que el 18.2% de las muertes maternas correspondían a trastornos hipertensivos (55), mientras otras fuentes reportan cifras tan altas como un 35% (53).

Por otro parte los trastornos hipertensivos asociados al embarazo tienen implicaciones a corto y largo plazo por ejemplo a nivel de la salud y la carga económica. La preeclampsia es una complicación común y grave del embarazo y una de las principales causas de enfermedad y muerte maternas e infantiles como se ha descrito previamente. (56). La incidencia de esta aumentó en los Estados Unidos durante las últimas 3 décadas y evidencia sustancial sugiere que el antecedente de preeclampsia es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular en los próximos años posteriores al embarazo. (57)

Desde una perspectiva epidemiológica, la preeclampsia está creciendo a un ritmo más rápido que la diabetes, la insuficiencia cardíaca isquémica, la enfermedad de Alzheimer, la obesidad y la enfermedad renal crónica, (58, 59) enfermedades para las cuales se han asignado importantes fondos de investigación y tratamiento. Dado que su presentación clínica es muy variable y se puede caracterizar por una progresión repentina que requiere el parto en cuestión de horas o días, o podría permanecer estable y progresar muy lentamente durante semanas. Sin embargo, los embarazos complicados por la preeclampsia se asocian con complicaciones maternas y neonatales sustanciales como:

1. Morbilidad y mortalidad materna mayor:

- a. Aguda: muerte y complicaciones en UCI como: eclampsia, ACV, edema pulmonar, isquemia miocárdica, admisión a UCI, falla renal con o sin necesidad de diálisis, abruptio y CID, disfunción hepática con hematoma;
- b. A largo plazo: morbilidad residual como: déficit neurológico, falla renal con requerimiento de diálisis, cardiomiopatía.
- c. Programación materna causada por preeclampsia: enfermedad arterial coronaria, hipertensión crónica, síndrome metabólico, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular, disfunción retinal y muerte prematura.

2. Morbilidad y mortalidad perinatal mayor:

- a. Aguda: muerte y complicaciones en UCIN como: síndrome de distrés respiratorio y displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular,

leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, sepsis tardía, retinopatía de la prematuridad, hospitalización prolongada en UCIN.

- b. A largo plazo morbilidad residual como: parálisis cerebral, déficit neurológico, trastorno convulsivo, dificultades de aprendizaje, ceguera y deficiencias auditivas, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca crónica.
- c. Programación fetal: origen fetal de enfermedad en adultez como: síndrome metabólico, ACV, enfermedad cardíaca crónica etc. (60).

Además de las consecuencias adversas para la salud, la preeclampsia es costosa debido a los servicios médicos necesarios para tratar a las mujeres embarazadas y en posparto y a sus bebés, que a menudo nacen prematuros. (61-62). Es así como han surgido recientemente estudios en relación a los costos médicos a corto plazo asociados con la preeclampsia; en los Estados Unidos se realizó el primer estudio, publicado en 2017, sobre Costos a corto plazo de la preeclampsia para el sistema de atención médica en ese país hasta un año después del parto, donde se combinaron los datos del alta hospitalaria del estado con los datos de los certificados de nacimiento, los datos de reclamaciones de seguros comerciales y los datos representativos a nivel nacional del Proyecto de Costo y Utilización de la Atención Médica (HCUP) para obtener estimaciones representativas a nivel nacional del costo adicional del tratamiento médico para las mujeres con preeclampsia y sus recién nacidos versus mujeres sin preeclampsia. Este costo adicional agregado fue de \$ 2.18 mil millones para el sistema de atención médica de EE. UU., Incluidos \$ 1.030 millones en costos de atención de salud materna y \$ 1.15 mil millones para bebés nacidos de madres con preeclampsia (en dólares de 2012), que es aproximadamente un tercio del total \$ 6.4 mil millones de costos de atención médica a corto plazo para embarazos con preeclampsia. (60). habiendo estudios anteriores que solo estimaron el costo de la hipertensión durante el embarazo en una población de Medica en un solo estado (63) el costo por persona asociado con embarazos complicados por hipertensión, (64) o el costo de la prematuridad, independientemente de la causa (62). En Colombia no existen estudios que hablen sobre las implicaciones económicas de esta patología.

Aunque la prevención de la preeclampsia sigue siendo difícil de alcanzar, estimar el efecto económico a corto plazo de la preeclampsia, junto con los efectos documentados a largo plazo de la preeclampsia en las mujeres, los bebés y las familias, sirve como un claro recordatorio de que debemos continuar nuestros esfuerzos de investigación para comprender el etiología, predicción y tratamiento de una afección que se encuentra entre los mayores desafíos en la atención de maternidad. (65)

FISIOPATOLOGÍA

La placenta como órgano central en la patogénesis de la PE ha sido tema de estudio de diversas disciplinas, con base en los cuales se ha hecho hallazgo de alteraciones tales como infartos, aterosclerosis, trombosis e inflamación crónica; basta la eliminación de la placenta para suprimir la enfermedad, no así la expulsión o ausencia del feto (enfermedad molar) (66).

La placentación se lleva a cabo en 2 etapas, en la primera existe un predominio del citotrofoblasto con fenotipo proliferativo, llevada a cabo hasta la semana 12 de gestación, caracterizada por una hipoxia relativa, con aumento del factor de transcripción inducido por la hipoxia, además de un aumento de factor de crecimiento transicional (TGF), citoquinas inflamatorias y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En la segunda etapa de placentación que inicia aproximadamente a las 12 semanas de gestación hasta la semana 18 existe un cambio en el citotrofoblasto hacia un fenotipo invasor mediado por cambios en la concentración parcial de oxígeno en el espacio intervelloso y donde se ha observado una disminución de TGF(67). El citotrofoblasto invade la pared uterina y al contacto con la capa endotelial y muscular de las arterias deciduales se desencadena una inducción de su remodelación hacia arterias de alta capacidad y baja resistencia mejorando el acceso a oxígeno y nutriente del feto, en este proceso el citotrofoblasto adopta un fenotipo endotelial expresando moléculas de adhesión clásicas de las células endoteliales en este contexto(66).

En la PE existe un fallo en la adopción del fenotipo de adhesión endotelial del citotrofoblasto generando una deficiente invasión la cual se presenta solo en capas superficiales de la decidua, las arterias espirales no son remodeladas dando como resultado continuidad de vasos de alta resistencia observados en exámenes patológicos placentarios(66), esta inadecuada invasión se ha observado en varias complicaciones del embarazo incluyendo la pérdida recurrente del producto gestacional, restricción de crecimiento intrauterino, parto prematuro y PE(68).

Las principales teorías que explican el desarrollo de PE están basadas en la ya mencionada invasión anormal trofoblastica, anomalía en la tolerancia inmunitaria, mala adaptación materna a cambios cardiovasculares del embarazo y factores genéticos (69)

HIPOXIA Y ANGIOGENESIS COMO FACTORES ASOCIADOS A PREECLAMPSIA

En los últimos años varios factores relacionados con el desarrollo de angiogénesis han cobrado importancia en la explicación de las alteraciones cardiovasculares observadas en PE, uno de ellos el denominado VEGF-A un factor proangiogenico implicado en vasculogenesis, angiogénesis, permeabilidad vascular, supervivencia de células endoteliales y homeostasis de vasos y tejidos. El Factor de crecimiento placentario (PlGF) tiene un 53% de homología con el VEGF-A lo que le confiere actividad proangiogénica en la placenta pero carece de efectos en permeabilidad vascular además de potenciar acciones de VEGF-A circulante (66)

El VEGF se expresa en gran cantidad en la interfaz fetomaterna y dependiendo de la fase de la gestación su expresión se hace dominante en ciertos sitios y células. Durante la implantación este se expresa principalmente en las células epiteliales uterinas, posteriormente son los macrófagos deciduales la principal fuente del mismo(70).

La expresión de VEGF es regulado por las bajas cantidades de oxígeno en un tejido con la finalidad de neovascularizar y mejorar la oxigenación mediante la liberación del mismo, situación observada en el primer trimestre de gestación en donde la tensión oxígeno en las vellosidades del trofoblasto es baja (70). La forma soluble del receptor Flt-1 de VEGF/PlGF denominado sFlt-1 o tirosina quinasa soluble, es expresado de igual manera en el primer trimestre de gestación por el trofoblasto(70) actuando como un inhibidor de la actividad de VEGF/PlGF (66). Se ha observado bajos niveles de VEGF/PlGF y un incremento de los niveles de sFlt-1 relacionados con el desarrollo posterior de PE (66, 71).

La endoglina soluble (sEng) es liberada por la placenta secundaria a la ruptura de la endoglina de membrana llevada a cabo por la metaloproteinasa MMP-14. SEng captura a TGF- β contrarrestando sus efectos vasodilatadores sobre el endotelio y la liberación de óxido nítrico (72). Se ha observado un exceso de secreción placentaria de sFlt-1 y SENG en la PE, las cuales inhiben el VEGF y TGF- β respectivamente, generando una disfunción endotelial, incluyendo disminución de prostaciclina, Oxido Nítrico (ON) y relajación. Cuando ambas moléculas están presentes en altas cantidades pueden producir características de PE severa incluyendo disfunción hepática, Restricción de Crecimiento Intrauterino (RCIU), alteraciones encefálicas y de la coagulación (66). Existe evidencia de niveles séricos aumentados de sEng dos meses antes de la aparición de la patología, con un pico en el inicio de la presentación clínica. El aumento de los niveles circulantes de endoglina y de la relación sFlt-1:PlGF, anuncian la aparición de PE(73)

En PE se ha observado una disminución de la biodisponibilidad de ON asociado a la producción excesiva de superóxido, mostrando una menor capacidad antioxidante en placenta aumentando así los niveles de hipoxia en el tejido contribuyendo a la disfunción endotelial(66).

La hipoxia dentro de la fisiopatología de la PE se comporta como causa y consecuencia. Esta ha sido asociada a diversos agentes y situaciones tal es el caso de la ausencia de NOTCH2 (la proteína NOTCH es fundamental en la invasión trofoblástica y remodelación vascular) y JAG1 (ligando de NOTCH2) que generan una disminución del diámetro vascular y por ende propensión a la misma(74).

Enzimas como la Hemo Oxigenasa y su producto catalítico llamado monóxido de carbono se han descrito como factores protectores ante la hipoxia debido a su acción inhibitoria de sFlt 1 y del factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) las cuales se encargan de antagonizar la endotelina A, esta a su vez contrarresta la función vasoconstrictora de endotelina 1 y por ende generan una propensión a la reducción del calibre vascular(75).

La liberación de moléculas tales como endotelina, fibronectina, trombosmodulina, citoquinas inflamatorias que resultan de la exposición a la hipoxia de la placenta vista en PE y que circulan en los lechos arteriales maternos, conducen a una disfunción endotelial generalizada(66).

FACTORES INMUNES E INFLAMATORIOS

Se ha planteado la mal adaptación inmunológica materna generada por la exposición al aloinjerto placentario como desencadenante de PE. El desprendimiento del sincitiotrofoblasto observado en embarazos completamente fisiológicos se ha encontrado incrementado en PE, en donde la placentación superficial puede ser causante del aumento del mismo, generando una respuesta inflamatoria sistémica mediado por estímulos antigénicos y estimulando la activación de las células T ayudadoras(76).

Las partículas de las microvellosidades del sincitiotrofoblasto contienen concentraciones elevadas de ADN fetal y citoqueratina, las cuales han sido registradas en circulación de pacientes con PE. De la misma manera se ha observado un aumento de ADN fetal en la semana 16 a 18 de gestación en mujeres que posteriormente desarrollan la patología. El proceso de apoptosis juega un rol importante en esta cascada debida a una probable mal adaptación inmune materna, viéndose implicadas varias citoquinas, entre ellas IL2, IFN, ligando FAS-FAS, los cuales son conocidos como mediadoras del proceso de apoptosis, estimulando macrófagos y generando respuesta inflamatoria(76), dentro de los factores que aumentan este fenómeno se encuentra las infecciones: vías urinarias, enfermedad periodontal, clamidia, entre otras.

Las células asesinas naturales (NK) también cumplen una función importante en el proceso de angiogénesis y están involucradas en la invasión trofoblasticas (66). La remodelación vascular se produce tanto en la parte decidual como en la miometrial y la interacción del antígeno leucocitario humano trofoblastico C, E y G con NK, células dendríticas o ambas son necesarias. La presencia de ciertas combinaciones de HLA C e isoformas de receptores tipo inmunoglobulina que se unen a las NK predisponen a desarrollar pre eclampsia(77).

HIPOTESIS GENETICA

La hipótesis genética plantea como base de la susceptibilidad a la expresión del fenotipo de PE a ciertos genes maternos, sin omitir la importancia de la carga genética del trofoblasto y de factores ambientales en el desarrollo de la patología (78).

Dentro de los factores de riesgo encontrado en PE que apoyan la base genética inmunológica tenemos: nuliparidad, antecedentes familiares de la enfermedad, historia personal de embarazo previo complicado con PE, primipaternidad, incremento de masa trofoblastica (enfermedad molar), antecedentes de enfermedad autoinmune y síndrome antifosfolípido (69,78,79).

Regiones cromosómicas se han postulado como candidatos para el aumento y/o desarrollo de PE, incluyendo 1q42-43 correlacionado con el angiotensinogeno y 7q36 con eNOS, otros locis destacados son 10q22, 2p25, 9p13 y 2p12 (76, 78, 80).

Varios genes han sido correlacionados con la predisposición a desarrollar PE, entre ellos se mencionan: MTHFR, F5, AGT, HLA, NOS3, F2 y ACE(81). La mayor parte de las publicaciones giran alrededor de ocho genes candidatos analizados por su plausibilidad biológica en PE; genes que codifican para el sistema renina

angiotensina aldosterona (SRAA) los cuales regulan la presión (angiotensinogeno, enzima convertidora de angiotensina y receptor de angiotensina), genes que regulan la vasodilatación (ON, Oxido Nitrico Sintasa Endotelial [eNOS]) y genes codificantes para citocinas pro inflamatorias (FNT-a). En las mujeres colombianas jóvenes homocigotas para el alelo Asp298 se ha encontrado mayor riesgo de padecer PE, esto fundamentado en que eNOS Asp298 podría reducir la biodisponibilidad de NO (aumenta la susceptibilidad a disfunción endotelial) debido a que está sujeta a división proteolítica selectiva en las células endoteliales vasculares y tejidos(82)

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA (SRAA)

En cuanto al SRAA en el embarazo se ha encontrado un aumento de su actividad que conlleva a una menor densidad de receptores de angiotensina II generando una mayor resistencia a efectos presores. En la PE existe una disminución de actividad del SRAA que lleva a una pérdida de la refractariedad de angiotensina II y por consiguiente a un aumento anormal de la sensibilidad a efecto presor(83).

Se han descrito autoanticuerpos con capacidad de unión y activación de los receptores AT1 de angiotensina II en pacientes con trastornos hipertensivos, mujeres con PE presentan este hallazgo contribuyendo al estado antiangiogenico (84)

La cascada que se ha propuesto para la anterior afirmación inicia con una estimulación del receptor AT1 mediado por el autoanticuerpo, lo cual desencadena una respuesta inflamatoria mediada por FNT α que activa la IL6 y esta conlleva a una activación del complemento, aumentando los niveles de AT1 que facilita la disfunción endotelial y sFit-1 que lleva a disfunción en la angiogénesis, ambas entidades desencadenarían hipertensión, daño suprarrenal, renal y placentario(84).

En resumen, la lesión endotelial es descrita en dos etapas:

Primera etapa o injuria placentaria: dada en el lecho vascular placentario, el cual es un territorio de alta resistencia, en donde existe un estado de vasoespasmo e hipoxia local generando isquemia y daño placentario(85).

Segunda etapa o disfunción endotelial e inflamación sistémica: en donde se observa un aumento en la concentración de: agentes vasopresores, endotelina, tromboxano A2 y agregantes plaquetarios, además de disminución de sustancias vasodilatadoras, ON, prostaglandina AS y antiagregantes plaquetarios combinados con una mayor sensibilidad a la angiotensina II, que en conjunto conllevan a un estado de vasoconstricción con aumento de las resistencias vasculares periféricas y por ende a un aumento de las cifras tensionales (85).

OTRAS TEORIAS DE MALA INVASION TROFOBlastica

El origen de la mala invasión trofoblastica puede tener como punto de partida diversas teorías, dentro de las cuales encontramos:

- Infecciones: las infecciones durante la gestación, pueden inducir disfunción placentaria, tal es el caso de el AAV 2 (Virus Adenoasociado tipo 2), Virus del papiloma humano (VPH) tipo 16 y 18 los cuales se asociaron con incremento de la apoptosis celular y depleción de la invasión trofoblástica y Chlamydia pneumoniae relacionada con aterosclerosis y afección de invasión trofoblástica(46).
- Inhibición de la actividad Tirsosin Quinasa la cual participan en las vías de señalización de varios receptores que participan en la migración del trofoblasto causada por la proteína fetuina A que se encuentra en altas concentraciones en pacientes que desarrollan pre eclampsia(46).
- Estrés

ESTRÉS Y PREECLAMPSIA: BASES FISIOPATOLOGICAS DE UNA RELACION PSICONEUROINMUNOLOGICA

Se denomina estrés a cualquier estímulo físico o psicológico amenazante o potencialmente amenazante de la homeostasis(86). El estrés se ha relacionado en varios estudios como factor de riesgo para PE, sus vías fisiopatológicas se basan en las alteraciones inmunes y neuroendocrinas que pueden desencadenar.

La respuesta ante el estrés es un mecanismo de adaptación fisiológica encaminado a mantener la homeostasis y reaccionar ante las demandas externas, cuando este tipo de estímulos se vuelven crónicos, acumulativos y pierden su balance, se vuelven deletéreos, afectando la salud y generando consecuencias, como lo es la activación crónica del sistema nervioso simpático que conlleva a daño endotelial mediado por procesos como la aceleración de la aterosclerosis (87,88) además de aumentar la actividad vasoconstrictora como se observa en PE predisponiendo a un aumento de las resistencias vasculares periféricas típicas de la patología (89).

El Estrés como factor psicosocial desencadena respuestas biológicas en el organismo, tal es el caso del aumento de niveles séricos de citoquinas pro inflamatorias tipo IL-6, IL-8 y FNT alfa, además de relacionarse con una disminución de citoquinas antiinflamatorias como lo es IL10. Lo anterior aunado a cambios en las funciones de las células del sistema inmune principalmente los linfocitos al inicio del embarazo, generan un ambiente inflamatorio en la gestante(90,91,92). Los mecanismos inmunitarios en PE son de gran importancia, en el momento del embarazo la madre debe generar tolerancia a los aloantígenos fetales de origen paterno y una inmunorregulación deficiente puede generar una placentación inadecuada que se ha observado mediada por células T(93).

Las células T reguladoras (Treg) y la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), son importantes en el entendimiento de la PE. La disfunción de Treg en PE genera pérdida de la regulación inmune a un aloantígeno fetal. En el embarazo Normal existe una tendencia a TH2 pero en PE se ve tendencias de TH1 y NK. El entorno TH1 genera una supresión de las células Treg. Una de las funciones de IDO consiste en la estimulación de la diferenciación hacia Treg, su actividad se ha visto disminuida en etapas previas de PE. La interacción bidireccional entre ambas perpetúa la disminución tanto de Treg como de IDO(93), traduciéndose todo lo

anterior en una disfunción de células Treg y por tanto en una inmunorregulación deficiente.

El ambiente inflamatorio en la PE está definido por 3 mecanismos: estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico y la respuesta inflamatoria en sí. Además se propone que la respuesta preecláptica se da, no por el rechazo de la placenta alogénica, sino por la respuesta inflamatoria materna global a una placenta dañada, que no es más que la exacerbación de un evento totalmente fisiológico (respuesta inflamatoria sistémica en el embarazo)(93)

El HLA-C paterno debe ser reconocido por las Treg deciduales que regulan de manera inhibitoria las respuestas inflamatorias contra el mismo (93).

El estrés durante el embarazo se ha relacionado con una alteración del eje Hipotálamo Hipófisis Adrenal (HPA) llevando a un aumento de los niveles de cortisol que se asocian a hipertensión y a disfunción endotelial observadas en PE, además el cortisol ha demostrado generar cambios en las células del sistema inmune ya que los linfocitos en pacientes con niveles de cortisol elevado tienen una sensibilidad reducida a los glucocorticoides y por tanto menos propensos a su regulación(94). La activación crónica del eje genera un aumento del cortisol y un menor feedback del mismo(88)

El efecto del cortisol mediado por la IL1 y la activación del sistema simpático activa el eje HPA mediante la actividad de la adrenalina como neurotransmisor que modula la liberación de factor liberador de corticotropina en células placentarias humanas observada en cultivos celulares(95).

La red dentro del sistema inflamatorio que se encuentra en la PE está compuesta por varios puntos, entre ellos las respuestas alteradas de los leucocitos y la alteración en el endotelio que genera estrés inflamatorio, este estrés puede generar alteraciones en el metabolismo hepático y tejido adiposo desde donde se libera y activa el metabolismo de los lípidos. Ambas alteraciones metabólicas pueden generar resistencia a la insulina(93), la cual se ha sido descrita en mujeres embarazadas que posteriormente desarrollan PE(96). La hiperglicemia secundaria que desencadena daño endotelial, desequilibrio angiogénico y estrés oxidativo podría explicar la relación de la resistencia a la insulina con el desarrollo de PE.

La CRH regula la actividad periférica del eje HPA que al activarse genera una elevación sistémica de glucocorticoides con el fin de mantener la homeostasis. Durante el embarazo el gen CRH es expresado también en placenta y membranas por lo que existe una liberación de CRH placentaria tanto del lado materno como del fetal. El estrés tiene la capacidad de alterar la producción placentaria de CRH mediado por sus principales efectores biológicos: cortisol y citoquinas. El estrés crónico parece determinar el aumento de la CRH materna(86)

La relación entre CRH y citoquinas es bidireccional y se autorregulan, de esta manera la IL-1 es un potente activador del HPA y los glucocorticoides generalmente tienen acción inhibitoria sobre la inflamación, pero su activación crónica puede alterar la capacidad de responder a la inflamación e interrumpir sus mecanismos

homeostáticos y de esta manera aunque la CRH sea productora de glucocorticoides, su efecto directo sobre tejidos locales podría contribuir a la inflamación(86). La CRH placentaria se ha asociado como moduladora suprarrenal y pituitaria materna, demostrándose como esta puede ser capaz de elevar los niveles de ACTH y beta endorfinas maternas de manera directa y de cortisol de manera indirecta asociado al aumento de las mismas (97). Estudios han revelado como variables psicosociales y conductuales se correlacionan con un aumento de la CRH entre la semana 14 y 20 de gestación(98).

DAÑO EN ORGANOS ESPECIFICOS

A nivel renal existe reducción de la perfusión la cual conlleva a una disminución de la tasa de filtración glomerular, disminución del aclaramiento del ácido úrico y de la excreción de calcio llevando a hipocalciuria; la oliguria es causada por vasoconstricción renal y retención de sodio secundario a volúmenes plasmáticos reducidos; el volumen retenido extravascular se debe a la pérdida de proteínas y por tanto una disminución de presión oncótica(83). A nivel glomerular se observa una disminución del tamaño de los mismos, permeabilidad a proteínas, disminución del diámetro capilar del glomérulo y glomeruloendoteliosis (99).

A nivel hepático el vasoespasmo más la precipitación y depósito de fibrina sinusoidal y periportal vista en PE lleva a una lesión en el tejido que puede producir una elevación de enzimas hepáticas, sangrado subcapsular, necrosis e inclusive ruptura hepática (27,47)

A nivel de sistema nervioso central puede generar encefalopatía posterior reversible, edema cerebral, enfermedad cerebrovascular hemorrágica y eclampsia(27,47)

FACTORES DE RIESGO

Los informes que se han desarrollado demuestran que las tasas de PE van en aumento de forma sustancial; lo que puede estar explicado a factores como la edad materna avanzada, debido a que se prefiere postergar la maternidad, aunado a la obesidad como factor de riesgo, cuya incidencia también va en aumento en la población general (50). Dentro de otros factores de riesgo para el desarrollo de la PE se tiene la gestación múltiple (eleva 3 veces el riesgo), la que se ha asociado con un aumento en los métodos de asistencia reproductivas; la primigravidez, el antecedente de PE en anteriores embarazos (7.6 veces más riesgo) ,embarazo de nueva pareja, distintas enfermedades crónicas como la hipertensión y la diabetes, enfermedades del tejido conectivo (50,52). Conocer todos los factores que se han encontrado asociados permite valorar el riesgo de desarrollar PE durante el embarazo, lo que es importante para garantizar una atención integral a la madre (51)

Dentro de los factores que pueden influir en el desarrollo de esta patología podemos encontrar un nuevo factor que no ha destacado lo suficiente pero que se relaciona con resultados nocivos para la gestación; este es el estrés, factor vivenciado por la gestante, en todas sus modalidades: grandes acontecimientos vitales negativos,

catástrofes ambientales o de la comunidad, eventos traumáticos agudos, patologías que generan estrés crónico como la depresión, la ansiedad generalizada y los factores estresantes intrínsecos al estado del embarazo involucrado el soporte emocional (21). Lo que lo convierte en un factor que puede contribuir dentro de la fisiopatología de la PE, partiendo de que se conocen procesos como la actividad del sistema hipotálamo-hipófiso-corteza suprarrenal mediados por estrés, que a su vez aumenta los niveles de corticosteroides y catecolaminas. El estrés también activa el sistema nervioso simpático y afecta el sistema inmunológico. Se han observado niveles elevados de hormona liberadora de corticotropina y aumento de la actividad simpática en mujeres con PE e hipertensión gestacional (27).

Hans Selye definió el estrés ante la OMS como la respuesta no específica del organismo a cualquier demanda del exterior, es decir, la respuesta global a condiciones externas que perturban el equilibrio emocional y fisiológico de la persona. Según Selye, el Síndrome General de Adaptación comprende tres fases: a) Fase de alarma (ocurren modificaciones biológicas frente a una primera exposición al factor de estrés) b) Fase de resistencia (el organismo lucha contra el factor de estrés utilizando al máximo sus mecanismos de defensa) c) Fase de agotamiento (el organismo agota sus recursos energéticos después de un periodo prolongado de exposición al factor de estrés) (100). Los periodos cortos de exposición al factor de estrés crean una reacción de alarma y de respuesta global de todo el organismo limitada en el tiempo; mientras que la exposición prolongada y repetitiva del organismo al factor de estrés acumula tensión constante, que puede ir más allá de las situaciones externas reales, y que permanece como una alarma en el tiempo sometiendo al organismo a un estado de respuesta continua con el consecuente desgaste de energía alterando el equilibrio de sus funciones (100, 101).

Cualquier suceso que genere una respuesta emocional, puede causar estrés. Esto incluye tanto situaciones emocionalmente positivas como situaciones emocionalmente negativas. El estrés también surge por malestares menores, como esperar demasiado en una cola o en el tráfico. Sin embargo, no existe un estímulo al cual todas las personas reaccionen de la misma forma y sean influenciadas con la misma intensidad, es decir, no existe un estímulo "estresor" estándar que afecte con la misma intensidad a todas las personas, es por ello que, situaciones que provocan estrés en una persona pueden ser insignificantes o placenteras para otra (102, 103).

En una situación de estrés, sin importar el tipo (objetivo o subjetivo), el cerebro envía señales químicas que activan la secreción de hormonas (catecolamina y entre ellas la adrenalina) en la glándula suprarrenal. Las hormonas inician una reacción en cadena en el organismo. El cerebro responde activando el sistema nervioso simpático. El ritmo cardíaco y la respiración se aceleran, la presión arterial sube; la sangre abandona los estratos superficiales de la piel dirigiéndose hacia los músculos proveyéndoles una mayor cantidad de oxígeno; el nivel de insulina aumenta para permitir que el cuerpo metabolice más energía. Todo esto capacita al

organismo para responder a la emergencia bien sea luchando o huyendo de ella. (102)

La condición de estrés conduce al organismo a concentrar todas sus energías para responder al “estresor” y suspende el flujo energético a otras funciones corporales menos necesarias en ese momento para la supervivencia. Todos los sistemas se preparan para actuar, y se ve involucrado sobre todo el sistema neurovegetativo, que es el sistema que regula las funciones vitales fundamentales que son en gran parte independientes de la conciencia, y relativamente autónomas, es decir, las funciones vegetativas. (102) Mientras el sistema simpático está sometido a un bombardeo continuo provocando repetidamente la reacción del estrés, el sistema neurovegetativo se encuentra en desequilibrio a causa de ello mismo. El equilibrio justo entre ambos sistemas es vital para nuestra salud y nuestro bienestar (102).

Existen dos tipos: El estrés agudo y el estrés crónico. Si el estímulo es real pero dura poco, se le denomina estrés agudo, ésta es la forma de estrés más común, su duración está limitada en el tiempo y es compuesto de un mínimo, de un máximo y de regreso a un mínimo (los periodos breves de estrés trastornan el funcionamiento del organismo; sin embargo, los síntomas desaparecen cuando el episodio termina). El estrés agudo puede ser considerado positivo, como una reacción constructiva. (104).

Una condición en la cual el organismo completo, responde con prontitud, eficacia y espontaneidad a situaciones externas de emergencia, que genera preocupación y alarma. Su función es la de preservar la vida, de responder con todas las energías contra cualquier agresión y normalmente es considerado como benéfico. Los mecanismos que intervienen para pasar a un estado de estrés crónico, son muy complejos e intervienen factores de tipo cognitivo y emocional, que corresponden a la estructura biológica y la personalidad del sujeto, así como al contexto dado por la realidad externa. Si el estímulo es real o imaginario, pero perdura en el tiempo con más o menos intensidad, se denomina estrés crónico, dicho estrés es causado por situaciones diarias continuas y repetitivas en donde la persona no es capaz de reaccionar en alguna forma, es decir, cuando el organismo se encuentra bajo presión continua o en situación de emergencia constante y se agotan los recursos fisiológicos y psicológicos de defensa del individuo y el estrés provoca patología (104).

Respuesta psicopatológica al estrés crónico: La respuesta al estrés está controlada por el sistema nervioso central (SNC) y la coordinación que este ejerce sobre los tres sistemas encargados de mantener la homeostasis: autónomo, endocrino e inmune. El principal efector de la respuesta al estrés es el eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales (HHS). En el hipotálamo, las neuronas de la región parvocelular del núcleo paraventricular poseen axones que se proyectan a la capa externa de la eminencia media donde secretan la hormona liberadora de corticotrofina (CRH). La hormona liberadora de corticotrofina desde la circulación porta-hipofisiaria estimula a las células corticotropas de la adenohipófisis a que secreten hormona adrenocorticotrofa (ACTH). El ACTH tiene como órgano blanco la corteza de las glándulas suprarrenales, específicamente las porciones

fasciculada y reticular, que en respuesta a la estimulación de la ACTH secretan glucocorticoides; en el ser humano el principal glucocorticoide es el cortisol (105).

Se ha demostrado que la secreción excesiva de cortisol y la hiperactividad del sistema simpático adrenomedular traen como resultado diabetes, depósito de tejido adiposo, hipertensión y activación periférica y central de macrófagos, que aumenta el nivel de mediadores de la inflamación. El sistema nervioso autónomo en su división simpática es otro efector de la respuesta al estrés. La exposición del organismo a condiciones adversas genera activación de las neuronas preganglionares simpáticas, ubicadas en la asta intermedio lateral de los segmentos torácicos 1 a lumbar 2 de la medula espinal, y liberación concomitante de noradrenalina por las neuronas posganglionares simpáticas (106). Así mismo, la activación simpática estimula a las células cromafines de la medula de las glándulas suprarrenales a que secreten adrenalina al torrente sanguíneo (106). La adrenalina aumenta las tasas cardíaca y respiratoria y el flujo sanguíneo a los músculos, con lo que prepara al organismo para emitir una de dos respuestas, pelear o huir (107).

Los principales mediadores de los efectos inmunomoduladores del estrés, glucocorticoides y las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina, ejercen influencia directa sobre el funcionamiento de las células inmunes al acoplarse a sus receptores específicos, localizados en el citoplasma y membrana celular, respectivamente; y también ejercen efectos indirectos al alterar la producción de citocinas como el interferón gamma, el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1, 2 y 6 (IL-1, IL-2 e IL-6), todas necesarias para la maduración y movilización de los linfocitos y otras células inmunitarias (108). El estrés crónico incrementaría la producción de citocinas proinflamatorias como la IL – 6 y ésta a la vez actuaría como un potente estimulador del eje hipotálamo – hipófisis – adrenal con el consiguiente incremento de CRH, ACTH y cortisol (109).

Debido a que el estrés psicosocial es un factor modificable puede ser un punto a tener en cuenta en las intervenciones tempranas para disminuir la incidencia y gravedad de la PE. Así la presente investigación pretende conocer si existe o no asociación entre el estrés y preeclampsia, para así poder intervenir de manera oportuna y contribuir con la mejora de atención y disminución de factores que incrementen el riesgo de complicaciones o patologías como la preeclampsia. Generando una atención integral de salud que abarque y otorgue la misma importancia tanto al aspecto físico como psicosocial, ya que la mayoría de profesionales de salud nos limitamos al examen físico y clínico de los pacientes, pero dejamos a un lado el estado psicosocial, el cual también es un factor imprescindible para el bienestar en general de las personas.

OBJETIVOS

1- Objetivo General:

- 1- Determinar la relación entre la presencia de estrés durante el embarazo y el desarrollo de algún trastorno hipertensivo asociado al embarazo

2- Objetivo Específicos:

- 1- Identificar la relación entre los eventos de vida estresantes y los trastornos hipertensivos asociados al embarazo.
- 2- Identificar la relación de los aspectos psicológicos y los trastornos hipertensivos asociados al embarazo.
- 3- Identificar el perfil biológico de las madres con trastornos hipertensivos asociados al embarazo que participan en el estudio.
- 4- Identificar las características de la dimensión social que están relacionadas con los trastornos hipertensivos asociados al embarazo.

METODOLOGIA

1. Tipo de estudio

A través de un estudio observacional tipo casos y controles se determinó la relación entre trastorno hipertensivo asociado al embarazo y estrés en la gestación medido por la escala de reajuste social de Holmes y Rahe. (Anexo 1)

Justificación:

- 1- Al ser el THAE de baja frecuencia poblacional, este tipo de diseño es el más adecuado.
- 2- El THAE es un problema de salud pública que requiere un abordaje rápido.
- 3- Este diseño permitió abordar varios factores de riesgo como es el caso de los THAE.
- 4- Este diseño es relativamente menos costoso que un diseño de cohorte
- 5- Por logística ya que se realizó en una institución de alta complejidad donde llegan la mayor parte de los casos y de la misma se tomaron los controles.
- 6- Se tomaron los casos incidentes y para medir la exposición (al estrés), existen escalas que permiten mirar la exposición en forma retrospectiva.
- 7- Por otra parte, el otro tipo de diseño sería una cohorte que miraría la temporalidad, pero por ser el Cauca un área con población vulnerable con dificultad de accesibilidad por la geográfica, el seguimiento de las pacientes sería muy difícil y se presumiría una alta proporción de pérdidas con las consecuencias que esto conlleva, además desde el punto de vista ético el hacer un diagnóstico de estrés durante el seguimiento en una cohorte llevaría a una intervención lo que limitaría el estudio.

Dificultades del estudio y cómo se afrontaron

- 1- Dificultad en el entendimiento de las preguntas de las encuestas por parte de las madres, para esto se realizó una prueba piloto que permitió evidenciarlas, sobre todo con la aplicación de las escalas y cuestionarios, esta permitió la adaptación cultural de las escalas y cuestionarios utilizados.
- 2- Información incompleta de las historias de ingreso a la unidad de obstetricia, esta dificultad se manejó en el momento de la aplicación de la encuesta donde se indagó sobre estos datos ausentes por parte de la persona quien aplicó la encuesta o el investigador principal.

Se trabajó con casos incidentes y para seleccionar los individuos del estudio se tuvo en cuenta criterios de inclusión y exclusión y se tomaron en cuenta las siguientes definiciones.

2. Definición de caso:

Para poder considerar caso como tal e incluirlo en el presente estudio este debió cumplir con los siguientes criterios:

De inclusión:

Toda paciente con embarazo después de la semana 20 de gestación que tuviera cifras tensionales PAS de 140 mmHg o más o PAD de 90 mmHg o más en 2

ocasiones con al menos 4 horas de diferencia que pudiera estar además asociado a proteinuria positiva (ver adelante), no premonitorios y no criterios de severidad se definió como preeclamsia no severa. Era preeclamsia severa si aparecía PAS de 160 mmHg o más o PAD de 110 mm Hg o más, la cual se pudo confirmar en un corto intervalo (15 minutos) para facilitar la terapia antihipertensiva oportuna y proteinuria de 300 mg o más por recolección de orina de 24 horas ó relación proteína / creatinina de 0,3 mg / dL o más o más, ó Lectura de tirilla de 2+ (utilizada solo si no hay otros métodos cuantitativos disponibles), ó en ausencia de proteinuria, hipertensión de inicio reciente con el nuevo inicio de cualquiera de los siguientes(110):

- Trombocitopenia: recuento de plaquetas inferior a 100.000 x 10⁹/L
- Insuficiencia renal: concentraciones de creatinina en suero mayores de 1.1 mg / dL o una duplicación de la concentración de creatinina en suero en ausencia de otra enfermedad renal
- Deterioro de la función hepática: concentraciones sanguíneas elevadas de transaminasas hepáticas a una concentración dos veces normal
- Edema pulmonar
- Cefalea de inicio reciente que no responde a la medicación y no se explica por diagnósticos alternativos o síntomas visuales. (110)

Si además aparecía LDH > 600 UI/L, más trombocitopenia < 100.000 más transaminasas elevadas dos veces el límite superior de la normalidad, se catalogó como síndrome de Hellp y si había hipertensión más aparición de convulsiones de nuevo inicio tónico- clónicas, focales o multifocales, en ausencia de otra causa o condición como epilepsia, isquemia o infarto arterial cerebral o hemorragia intracraneal o uso de drogas se denominó Eclampsia, todo lo anterior enmarcado como THAE. (110)

De exclusión:

Nacimiento en otra institución, no aceptación de la madre para entrar al estudio.

3. Definición operativa

Mujeres gestantes con embarazo entre las 20 y más semanas que se clasificaran dentro del THAE, es decir, toda mujer con embarazo después de la semana 20 de gestación que tuviera cifras tensionales PAS de 140 mmHg o más o PAD de 90 mmHg o más en 2 ocasiones con al menos 4 horas de diferencia que pudiera estar además asociado a proteinuria positiva (ver adelante), no premonitorios y no criterios de severidad se definió como preeclamsia no severa. Era preeclamsia severa si apareció PAS de 160 mmHg o más o PAD de 110 mm Hg o más, la cual se pudo confirmar en un corto intervalo (15 minutos) para facilitar la terapia antihipertensiva oportuna y proteinuria de 300 mg o más por recolección de orina de 24 horas ó relación proteína / creatinina de 0,3 mg / dL o más o más, ó Lectura de tirilla de 2+ (utilizada solo si no hay otros métodos cuantitativos disponibles), ó en ausencia de proteinuria, hipertensión de inicio reciente con el nuevo inicio de cualquiera de los siguientes(68):

- Trombocitopenia: recuento de plaquetas inferior a $100.000 \times 10^9/L$
- Insuficiencia renal: concentraciones de creatinina en suero mayores de 1.1 mg / dL o una duplicación de la concentración de creatinina en suero en ausencia de otra enfermedad renal
- Deterioro de la función hepática: concentraciones sanguíneas elevadas de transaminasas hepáticas a una concentración dos veces normal
- Edema pulmonar
- Cefalea de inicio reciente que no responde a la medicación y no se explica por diagnósticos alternativos o síntomas visuales. (110)

Si además aparecía $LDH > 600$ UI/L, más trombocitopenia < 100.000 más transaminasas elevadas dos veces el límite superior de la normalidad, se catalogó como síndrome de Hellp y si había hipertensión más aparición de convulsiones de nuevo inicio tónico- clónicas, focales o multifocales, en ausencia de otra causa o condición como epilepsia, isquemia o infarto arterial cerebral o hemorragia intracraneal o uso de drogas se denominó Eclampsia, todo lo anterior enmarcado como THAE. (110)

4. Definición de control:

Toda gestante que se atendió en la institución con diagnósticos diferentes a los trastornos hipertensivos asociados al embarazo diagnosticados en las primeras 48 horas de su ingreso al servicio de urgencias del Hospital Universitario San José de Popayán.

5. Población y muestra:

Población objetivo: madres con THAE diagnosticadas en el Hospital Universitario San José de Popayán en el periodo comprendido entre 01 de noviembre de 2020 al 15 de agosto del 2021 fecha en que se completó el tamaño de muestra.

Población estudio: madres con THAE en el Hospital Universitario San José de Popayán en el periodo comprendido entre 01 de noviembre de 2020 al 15 de agosto del 2021 fecha en que se completó el tamaño de muestra.

6. Cálculo de tamaño de muestra:

Para el Tamaño de muestra se tuvo en cuenta un alfa de 0.05 un beta de 0,20, exposición en los controles de 10,6% y un Riesgo Relativo correspondiente al incremento mínimo del Riesgo de interés de 2,5, esto basado en estudios previos (111, 112), para mejorar la potencia del estudio se tomó una relación de 2 controles por caso, teniendo en cuenta esto se encontró un tamaño de muestra de: 141 casos y 282 controles (total de 423)

7. Variables resultado, exposición y covariables (operalización de variables anexo 2)

Variable resultado

THAE: Mujeres gestante con embarazo entre las 20 y más semanas que se clasificaron dentro del THAE es decir, toda mujer con embarazo después de la

semana 20 de gestación que tenga cifras tensionales PAS de 140 mmHg o más o PAD de 90 mmHg o más en 2 ocasiones con al menos 4 horas de diferencia que pudo estar además asociado a proteinuria positiva (ver adelante), no premonitorios y no criterios de severidad se definió como preeclampsia no severa. Es preeclampsia severa si apareció PAS de 160 mmHg o más o PAD de 110 mm Hg o más, la cual se pudo confirmar en un corto intervalo (15 minutos) para facilitar la terapia antihipertensiva oportuna y proteinuria de 300 mg o más por recolección de orina de 24 horas ó relación proteína / creatinina de 0,3 mg / dL o más o más, ó Lectura de tirilla de 2+ (utilizada solo si no hay otros métodos cuantitativos disponibles), ó en ausencia de proteinuria, hipertensión de inicio reciente con el nuevo inicio de cualquiera de los siguientes(110):

- Trombocitopenia: recuento de plaquetas inferior a $100.000 \times 10^9/L$
- Insuficiencia renal: concentraciones de creatinina en suero mayores de 1.1 mg / dL o una duplicación de la concentración de creatinina en suero en ausencia de otra enfermedad renal
- Deterioro de la función hepática: concentraciones sanguíneas elevadas de transaminasas hepáticas a una concentración dos veces normal
- Edema pulmonar
- Cefalea de inicio reciente que no responde a la medicación y no se explica por diagnósticos alternativos o síntomas visuales. (110)

Si además aparecía LDH > 600 UI/L, más trombocitopenia < 100.000 más transaminasas elevadas dos veces el límite superior de la normalidad, se catalogó como síndrome de Hellp y si había hipertensión más aparición de convulsiones de nuevo inicio tónico- clónicas, focales o multifocales, en ausencia de otra causa o condición como epilepsia, isquemia o infarto arterial cerebral o hemorragia intracraneal o uso de drogas se denominó Eclampsia, todo lo anterior enmarcado como THAE. (110)

Variable Exposición

Hacia 1930 el canadiense Hans Selye introdujo la palabra estrés para describir **“nuestra reacción a todos los acontecimientos que vivimos, a las agresiones físicas y psicológicas, a las emociones y coacciones, en suma, nuestra adaptación a la vida y a los cambios”**. La gestante no está ajena a esta situación de ahí el interés del estudio realizado y para ello se midió el estrés a través de la escala de reajuste social de Holmes, T. Y Rahe, R. (113)

La exposición de interés en la investigación es el estrés durante el embarazo. Se medio a través de escala: The social readjustment rating scale (SRRS) (113) de Holmes, T. y Rahe, R. La escala busca estimar la magnitud de algunos eventos vitales que se sospechan puedan dar inicio a una enfermedad o agravar el curso de esta. En el estudio original de Holmes y Rahe en 1967 se buscó juzgar la severidad de 43 situaciones, se preguntó a 394 jueces, estas situaciones abarcaban 5 áreas: salud, trabajo, hogar /familia, personal/social y financiero, todo esto en términos del cambio de un estado existente en la vida de una persona, con el valor asignado a cada situación se crea la unidad de cambio de vida (LCU, life change unit), la cual

significa el grado de reajuste vital (promedio) que dicho escenario representa o demanda, todo esto de forma independiente de la indeseabilidad, deseabilidad, significado psicológico o emoción que dicho evento despierta. En el estudio original se obtuvieron correlaciones Rho's de Spearman mayores de 90 y una buena consistencia interna (113). Esta escala ha sido validada en varios idiomas entre ellos el español, uno de estos en México (114), donde se encontró correlaciones Spearman similares al estudio original y las correlaciones de rangos entre los diferentes subgrupos y la muestra global variaron de 0,971 hasta 0,995 lo que pone en evidencia una alta consistencia interna, además en este mismo estudio se evidencio correlaciones entre los subgrupos entre sí elevadas, desde 0.938 y 0.995, todas esta con una $P < 0,01$.

Como se mencionó la escala está compuesta por 43 ítems o eventos vitales y la cuantificación del estrés se hace por un método de ponderación objetiva de la presencia de cada uno de ellos cuyos valores van entre 0 y 100 puntos, denominados Unidades de Cambio de Vida, la suma de estas da el índice de reajuste social (IRS), los autores proponen que las personas con un IRS mayor de 300 constituye como un grupo de alto riesgo, con una probabilidad de sufrir en un 80% una enfermedad en el futuro próximo (3 meses), en los que tienen una puntuación entre 150 y 300 el riesgo es de aproximadamente un 50% y el grupo de bajo riesgo corresponde a las persona con una puntuación menor de 150 con una probabilidad del 30% de sufrir una enfermedad, un puntaje superior a 200 en un año incrementa la incidencia de trastornos psicosomáticos. La escala puede ser llevada en forma de entrevista o por auto diligenciamiento, se pregunta al paciente si ha pasado en los últimos 12 meses por alguna de las situaciones que se enumeran en la entrevista o que marque la casilla correspondiente en el segundo caso (Anexo 1). Esta escala ha sido utilizada en varios estudios en Colombia para medir el estrés (115, 116, 117), para este estudio además se preguntó si el evento se presentó antes del embarazo o durante este (trimestre de la gestación), se tomó como no exposición al estrés cuando la escala dio menor de 150 puntos y exposición positiva por encima de 150 puntos donde según los autores la incidencia se incrementa de un 30 a un 50% de sufrir alguna patología, además estos eventos se tomaron como positivos si eran catalogados de alto impacto negativo por autopercepción de la gestante.

Coovariables

Sociales: zona residencia, estado civil, nivel educativo, grupo étnico, ocupación, aseguramiento, estrato socioeconómico, ingresos del hogar, percepción de inseguridad y de discriminación, apoyo social (cuestionario MOS-anexo 4, validada al español en Colombia) (118), atención preconcepcional, planificación familiar, atención prenatal adecuada (número de controles mayor o igual a 4, edad gestacional de inicio del control, en el primer trimestre), asistencia a curso psicoprofilactico, estas 4 ultimas tomadas desde el punto de vista acceso a servicios.

Conductuales - (conductas de riesgo): Consumo de alcohol, exposición al cigarrillo, estrategias de afrontamiento (cuestionario Cope brief-28, anexo 3) uso de otras sustancias psicoactivas, planeación del actual embarazo.

Biológicas: edad, formula obstétrica, peso preconcepcional, peso al nacer, antecedente de preeclamsia en el embarazo previo, embarazo múltiple, antecedente de diabetes pregestacional, diagnostico en este embarazo de diabetes gestacional, antecedente de ERC, antecedente de síndrome antifosfolípido, antecedente de trombofilia, edad > 35 años y < 19 años, obesidad dada por IMC > 30, técnicas de reproducción asistida, raza afroamericana, historia familiar de preeclamsia.

Recolección de la información

Se realizó por parte del investigador principal, previo al inicio del estudio se procedió con la prueba piloto que permitió evidenciar dificultades con la encuesta sobre todo con la aplicación de las escalas y cuestionarios, permitiendo con esto hacer una adaptación cultural de las escalas y cuestionarios a utilizar.

Una vez se identificó el caso y los respectivos controles y con la aceptación de las madres a participar en la investigación, se les aplicó la escala para documentar la presencia de eventos estresantes vitales y los periodos de tiempo pertinentes en que se presentaron (mes de la gestación en que ocurrió o preconcepcional). La escala y los cuestionarios se aplicaron en las primeras 48 horas del ingreso a hospitalización y en su mayoría fueron respondidos por auto diligenciamiento. Antes de entregar la escala y cuestionarios a las madres, se les explico detalladamente la manera de responder a las preguntas y se verificó la comprensión de las instrucciones, pidiéndoles que volvieran a explicar el procedimiento. En los casos en que la madre era analfabeta o no pudiera auto diligenciar los instrumentos, fue ayudada por el investigador aplicando el instrumento como una entrevista, leyendo la pregunta y señalando la respectiva respuesta dada por la madre. El ambiente en el cual se aplicó estos formatos fue en el servicio de hospitalización de ginecología y obstetricia de una institución de alta complejidad (Hospital Universitario San José), lo que garantizó la privacidad y tranquilidad de las madres.

8- Proceso para la recolección y administración de la información

A- Diseño y validación de instrumentos:

Para medir el estrés durante la gestación que es la variable principal de exposición y objetivo de esta investigación, se hizo a través de la escala de reajuste social de Holmes, T. Y Rahe, R. (113). Como se mencionó la escala está compuesta por 43 ítems o evento vitales y la cuantificación del estrés se hizo por un método de ponderación objetiva de la presencia de cada uno de ellos cuyos valores van entre 0 y 100 puntos, para este estudio se tomó como no exposición al estrés cuando la escala diera menor de 150 puntos y exposición positiva por encima de 150 puntos, donde según los autores la incidencia se incrementa de un 30 a un 50% de sufrir

alguna patología(115, 116, 117), además estos eventos se tomaron como positivos si eran catalogados de alto impacto negativo por autopercepción de la gestante, también se preguntó si el evento se presentó antes del embarazo o durante este (trimestre de la gestación). La definición de THAE se tomó según la definición dada por la ACOG y los criterios de inclusión y exclusión referenciados previamente, las otras variables se tomaron de acuerdo al marco teórico así:

Sociales: Zona residencia, estado civil, nivel educativo, grupo étnico, ocupación, aseguramiento, estrato socioeconómico, ingresos del hogar, percepción de inseguridad y de discriminación, atención preconcepcional, planificación familiar, atención prenatal adecuada (número de controles mayor o igual a 4 y edad gestacional de inicio del control en el primer trimestre), asistencia a curso psicoprofiláctico, estas 4 últimas tomadas desde el punto de vista acceso a servicios.

Psicológicas: Consumo de alcohol, exposición al cigarrillo (SI O NO), estrategias de afrontamiento (cuestionario Cope brief-28, anexo 3), apoyo social (cuestionario MOS, anexo 4) (118), uso de otras sustancias psicoactivas, planeación del actual embarazo. (119)

Biológicas: edad, fórmula obstétrica, peso preconcepcional, peso al nacer, antecedente de preeclampsia en el embarazo previo, embarazo múltiple, antecedente de diabetes pregestacional, diagnóstico en este embarazo de diabetes gestacional, antecedente de ERC, antecedente de síndrome antifosfolípido, antecedente de trombofilia, edad > 35 años y < 19 años, obesidad dada por IMC > 30, técnicas de reproducción asistida, raza afroamericana, historia familiar de preeclampsia.

B- Selección y capacitación del equipo que recolectó la información

Se realizó por parte del investigador principal, previo al inicio del estudio se procedió con la prueba piloto que permitió evidenciar dificultades con la encuesta sobre todo con la aplicación de las escalas y cuestionarios, permitiendo con esto hacer una adaptación cultural de las escalas y cuestionarios a utilizar.

C- Métodos de obtención de la información

Una vez se identificó el caso y los respectivos controles, se explicaron los objetivos y los procedimientos de la investigación, se leyó el consentimiento informado y se obtuvo la firma de este y una vez las madres aceptaban participar se les aplicó la escala para documentar la presencia de eventos estresantes vitales y los periodos de tiempo pertinentes en que se presentaron (mes de la gestación en que ocurrió o preconcepcional). La escala y los cuestionarios se aplicaron en las primeras 48 horas posteriores al diagnóstico presuntivo de THAE a clasificar y en su mayoría fueron respondidos por auto diligenciamiento. Antes de entregar la escala y cuestionarios a las madres, se les explicó detalladamente la manera de responder a las preguntas y se verificó la comprensión de las instrucciones, pidiéndoles que

volvieron a explicar el procedimiento. En los casos en que la madre era analfabeta o no pudiera auto diligenciar los instrumentos, fue ayudada por el investigador principal aplicando el instrumento como una entrevista, leyendo la pregunta y señalando la respectiva respuesta dada por la madre. El ambiente en el cual se aplicaron estos formatos fue en los servicios de hospitalización de ginecología y obstetricia de un hospital de alta complejidad (Hospital Universitario San José), lo que garantizó la privacidad y tranquilidad de las madres.

D- Procesamiento de la información y control de calidad de los datos

Se realizó control de calidad de los datos mediante revisión de todo el material que permitió llenar datos faltantes cuando fue necesario, respecto a los datos se elaboró una base de datos y se hizo control de ingreso de estos, a través de reglas de validación de los valores introducidos en el formulario para garantizar la confiabilidad de los datos (programa Excel), posteriormente se llevó al programa Stata versión 10.0, en el que finalmente se efectuó el análisis de la información.

9- Plan de análisis

Una vez obtenidas las diferentes variables de interés para el estudio, entre ellas la variable de exposición principal (estrés durante la gestación), se analizaron individualmente desde el punto de vista exploratorio para mirar la normalidad de su distribución, se identificaron valores extremos que pudieran incidir en el resultado, al igual que valores perdidos, se describió la población sujeto de estudio de acuerdo a las características sociales, psicológicas y biológicas (operalización de las variables), se compararon las distribuciones de las características de interés entre los casos y los controles usando pruebas estadísticas de chi cuadrado y prueba exacta de Fisher según corresponda, para las variables continuas con distribución normal como la edad se utilizó la prueba t, previo análisis de varianza, para variables con distribución no normal se utilizó U de Mann-Whitney, previa aplicación de test de normalidad de Shapiro Wilk. Se determinó la fuerza de asociación (OR) y sus IC al 95%, entre la variable dependiente y las independientes (análisis bivariado), entre ellas la variable exposición de interés que es el estrés durante la gestación, generando así tablas de contingencias de las posibles variables explicativas de THAE teniendo en cuenta las características: a- **Sociales**: Zona residencia, estado civil, nivel educativo, grupo étnico, ocupación, aseguramiento, estrato socioeconómico (sisben), ingresos del hogar, percepción de inseguridad y de discriminación, atención preconcepcional, curso psicoprofiláctico, planificación familiar, control prenatal adecuado b- **Psicológicas**: Estrés durante la gestación (variable principal de exposición), consumo de alcohol, exposición al cigarrillo (SI/NO), estrategias de afrontamiento (anexo 3), apoyo social (cuestionario MOS-anexo 4)(118), otras sustancias psicoactivas, planeación del actual embarazo, c- **Biológicas**: edad, fórmula obstétrica, peso preconcepcional, peso al nacer, antecedente de preeclampsia en el embarazo previo, embarazo múltiple, antecedente de diabetes pregestacional, diagnóstico en este embarazo de diabetes gestacional, antecedente de ERC, antecedente de síndrome antifosfolípido, antecedente de trombofilia, edad > 35 años y < 19 años, obesidad dada por IMC >

30, técnicas de reproducción asistida, raza afroamericana, historia familiar de preeclampsia. Con base en los hallazgos del bivariado se describieron 3 modelos multivariados: biológico, psicológico y social y uno final. Para seleccionar las variables que se incluyeron en cada uno de los modelos y en el final se empleó el procedimiento stepwise con una de probabilidad de entrada 0.2, y salida 0.15, además del criterio estadístico para la selección de las variables, también se consideró el criterio teórico, se generó el área bajo la curva para el modelo final, se evaluó colinealidad y finalmente se realizó diagnóstico del modelo final con el estadístico de Hosmer-Lemeshow (HL). Adicionalmente se evaluó la exposición de interés en términos de interacción, posteriormente se crearán dos estratos de THAE con hallazgos de severidad y sin hallazgos de severidad y se corrió el modelo final. Es de anotar que las variables continuas fueron categorizadas para ser introducidas a los diferentes modelos, tenemos: edad se categorizo como grupo de referencia a las de 19 a 34 años y categorías de riesgo menor o igual a 19 y mayor o igual a 35 años (111, 120), para el peso preconcepcional se tomó como grupo de referencia al mayor de 45 kilos, se consideró categoría de riesgo $IMC \geq 30$, la escolaridad se tomó como punto de corte 9 años, ya que según estudios previos las menores a estos años escolares son las de riesgo (111), para otras variables como la raza se asumió que la raza negra y la indígena eran las más predispuestas a discriminación por lo que se creó una única categoría con ellas y de referencia las blancas y mestizas, respecto al estratos se tomó la clasificación del Sisbén, se tomo como bajos el nivel 1 y 2 y de referencia el 3 y 4.

RESULTADOS

Este estudio se llevó a cabo entre noviembre de 2020 hasta agosto del 2021; sin rechazos ni pérdidas. La edad promedio era 27.2 años, la edad gestacional (EG) al nacimiento fue de 38 semanas 2 días; el 65.01% se identificó como raza blanca/mestiza; el 21.28% como indígena, y un menor porcentaje de raza negra (13.71%); el 50.12% procede de área rural; la mayoría (83.92%) pertenece a estratos bajos; el 65.48% al régimen subsidiado; el 57.92% son amas de casa y en promedio tienen 10.7 años de escolaridad. En el 25.06% de la población se encontró exposición al estrés.

En la tabla 1 se describen las características generales. Al analizar por grupos de edad no se evidencia diferencia estadística entre casos y controles ($p>0.05$), al categorizar la EG al nacimiento por pretermino vs a término se evidencio mayor frecuencia de preterminos en el grupo de casos 34.75 vs 7.45 % para los controles ($p<0.05$), de la misma manera se presentó más bajo peso al nacer en los casos ($p<0.05$), el antecedente de preeclampsia fue más frecuente en los casos (16.31 versus 3.19% $p<0.05$). Respecto a la dimensión psicológica, ambos grupos manifestaron baja frecuencia de conductas de riesgo (consumo de alcohol, psicoactivos y cigarrillo). Los casos reportaron más exposición al estrés (42.55 versus 16.31 % $p<0.05$), se presentó diferencia estadística en el nivel de afrontamiento siendo este mejor para los controles ($p<0.05$), el grupo control presento mejor apoyo social en la dimensión emocional ($p<0.05$), los casos manifestaron mayor percepción de inseguridad 27.66 versus 10.99 ($p<0.05$), respecto a la etnia, control prenatal, historia familiar de preeclampsia, historia de cesárea, IVU actual gestación, historia de mortinato, ser nulípara, IMC estas variables fueron más frecuentes en los casos y con significancia estadística ($p<0.05$). Variables sociales como régimen subsidiado, área rural, menor ingresos, menor escolaridad también fueron más frecuente en los casos y con significancia estadística ($P<0.05$), las otras variables analizadas fueron similares entre los grupos ($P>0.05$).

Tabla 1. Características biológicas, psicológicas y sociales de la población en estudio

Variable	Caso n=141 (%)	Control n=282 (%)	P
Edad			
19-34	96 (68.09)	193 (68.44)	0.99
<19	18 (12.77)	35 (12.41)	
>35	27 (19.15)	54(19.15)	
Edad gestacional			
A termino	92 (65.25)	261 (92.55)	0.00

Pretermino	49 (34.75)	21 (7.45)	
Paridad			
Al Menos 1 Parto	89 (63.12)	213 (75.53)	0.00
Nulípara	52 (36.88)	69 (24.47)	
Historia de Cesárea			
No	56 (39.72)	186 (65.96)	0.00
Si	85 (60.28)	96 (43.04)	
Historia de 2 o Más Abortos			1.00
No	114 (80.85)	228 (80.85)	
Si	27 (19.15)	54 (19.15)	
Historia de Mortinato			
No	131 (92.91)	274 (97.16)	0.04
Si	10 (7.09)	8 (2.84)	
Peso RN			
>2500	92 (65.25)	258 (91.49)	0.00
<2500	49 (34.75)	24 (8.51)	
Planificación familiar			0.74
No	110 (77.07)	216 (76.60)	
Si	31 (21.99)	66 (23.40)	
Infección Urinaria Actual Embarazo			0.00
No	107 (75.89)	249 (88.30)	
Si	34 (24.11)	33 (11.70)	
Antecedente de Preeclampsia			0.00
No	118 (83.89)	273 (96.81)	
Si	23 (16.31)	9 (3.19)	

Antecedente de Diabetes Pregestacional			0.21
No	139 (98.58)	281 (99.65)	
Si	2 (1.42)	1 (0.35)	
Antecedente Diabetes Gestacional			0.56
No	129 (91.49)	253 (89.72)	
Si	12 (8.51)	29 (10.28)	
Antecedente de Trombofilia			0.47
No	139 (98.58)	280 (99.29)	
Si	2 (1.42)	2 (0.71)	
Índice de Masa Corporal >30			
No	115 (81.56)	263 (93.26)	0.00
Si	26 (18.44)	19 (6.74)	
Etnia			
Blanca-mestiza	80 (56.75)	195 (69.15)	0.00
Indígena	30 (21.28)	60 (21.28)	
Negra	31 (21.99)	27 (9.57)	
Antecedente Familiar de Preeclampsia			0.00
No	112 (79.43)	260 (92.20)	
Si	29 (20.57)	22 (7.80)	
Exposición Pasiva al Cigarrillo			0.57
No	135 (95.74)	273 (96.81)	
Si	6 (4.26)	9 (3.19)	

Consumo de Psicoactivos			NA
No	141 (100)	277 (98.23)	
Si	0 (0.00)	5 (1.77)	
Estrés Durante el Embarazo			0.00
No	81 (57.45)	236 (83.69)	
Si	60 (42.55)	46 (16.31)	
Afrontamiento			
P25	30	34	0.00
Mediana	37	43	
P75	43	46	
Percepción de Inseguridad			0.00
No	102 (72.34)	251 (89.01)	
Si	39 (27.66)	31 (10.99)	
Percepción de Discriminación			0.21
No	135 (95.74)	276 (97.87)	
Si	6 (4.26)	6 (2.13)	
Apoyo Social Estructural Cuantitativo			0.00
P25	3	4	
Mediana	4	6	
P75	6	8	
Apoyo Social Emocional Adecuado			
Si	116 (82.27)	259 (91.84)	0.00

No	25 (17.73)	23 (8.16)	
Apoyo Social Instrumental Adecuado			0.46
Si	131 (92.91)	267 (94.68)	
No	10 (7.09)	15 (5.32)	
Apoyo social- Interacción Social Adecuado			0.82
Si	137 (97.16)	275 (97.52)	
No	4 (2.84)	7 (2.48)	
Apoyo Social Afectivo Adecuado			0.84
Si	136 (96.45)	273 (96.81)	
No	5 (3.55)	9 (3.19)	
Planeación del Embarazo			0.63
Si	37 (26.24)	68 (24.11)	
No	104 (73.76)	214 (75.89)	
Atención Preconcepcional			0.15
Si	10 (7.09)	11 (3.90)	
No	131 (92.91)	271 (96.10)	
Control Prenatal Adecuado			0.01
Si	84 (59.57)	201 (71.28)	
No	57 (40.43)	81 (28.72)	
Curso Psicoprofiláctico			0.21
Si	16 (11.35)	21 (7.45)	

No	125 (88.65)	261 (92.55)	
Estrato socioeconómico			
Medio	19 (13.48)	49 (17.38)	0.30
Bajo	122 (86.52)	233 (82.62)	
Nivel Educativo > 9 Años			0.00
Si	92 (65.25)	218 (77.30)	
No	49 (34.75)	64 (22.70)	
Aseguramiento			0.00
Contributivo	36 (25.53)	110 (39.01)	
Subsidiado	105 (74.47)	172 (60.99)	
Zona de Residencia			0.00
Urbana	52 (36.88)	159 (56.38)	
Rural	89 (63.12)	123 (43.62)	
Pareja Estable			0.34
Si	101 (71.63)	214 (75.89)	
No	40 (28.37)	68 (24.11)	
Ingresos del Hogar			0.00
≥1 SMLV	66 (46.81)	181 (64.18)	
< 1 SMLV	75 (53.19)	101 (35.82)	

DS: Desviación Estándar SMLV: salario mínimo legal vigente. Fuente: datos propios

En la tabla 2 se muestran las OR no ajustados. Se encontró OR significantes en: antecedente de preeclampsia (OR = 5.91; IC95%: 2.65-13.16), estrés durante el embarazo (OR = 3.80; IC95%: 2.40-6.01), percepción de inseguridad (OR= 3.09;IC95%: 1.83-5.23) , apoyo social emocional no adecuado (OR= 2.42;IC95%: 1.83-5.23), nuliparidad (OR=1.8;IC95%: 1.16-2.79), historia de cesárea (OR= 2.94;IC95%: 1.93-4.46), historia de mortinato (OR= 2.61;IC95%: 1.00-6.77), IVU actual (OR= 2.39 ;IC95%: 1.41-4.07) IMC> 30 (OR= 3.12 ;IC95%: 1.66-5.88) raza negra (OR= 2.79;IC95%: 1.57-4.98), antecedente familiar de preeclampsia (OR= 3.06;IC95%: 1.68-5.55), control prenatal inadecuado (OR= 1.68; IC95%: 1.10-2.57),

nivel educativo < 9 años (OR= 1.81; IC95%: 1.16-2.83), régimen subsidiado (OR= 1.86; IC95%: 1.19-2.91), área rural (OR= 2.21;IC95%: 1.46-3.35) , ingresos menores a 1 SMLV (OR= 2.03; IC95%:1.35-3.07). Las demás variables analizadas no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 2. Odds Ratio obtenidos por regresión logística Binomial

Variable	OR no Ajustado	IC95%
Edad		
19-34	Ref.	
<19	1.03	0.55-1.91
>35	1.00	0.59-1.69
Paridad		
Al Menos 1 Parto	Ref.	
Nulípara	1.80	1.16-2.79
Historia de Cesárea		
No	Ref.	
Si	2.94	1.93-4.46
Historia de 2 o Más Abortos		
No	Ref.	
SI	1.00	0.59-1.67
Historia de Mortinato		
No	Ref.	
SI	2.61	1.00-6.77
Planificación familiar		
No	Ref.	
Si	0.92	0.56-1.49
Infección Urinaria Actual Embarazo		

No	Ref.	
Si	2.39	1.41-4.07
Antecedente de Preeclampsia		
No	Ref.	
Si	5.91	2.65-13.16
Antecedente de Diabetes Pregestacional		
No	Ref.	
Si	4.04	0.36-44.97
Antecedente Diabetes Gestacional		
No	Ref.	
Si	0.81	0.40-1.64
Antecedente de Trombofilia		
No	Ref.	
Si	2.01	0.28-14.4
Índice de Masa Corporal >30		
No	Ref.	
Si	3.12	1.66-5.88
Etnia		
Blanca-mestiza	Ref.	
Indígena	1.21	0.73-2.02
Negra	2.79	1.57-4.98
Antecedente Familiar de Preeclampsia		
No	Ref.	
Si	3.06	1.68-5.55

Exposición Pasiva al Cigarrillo		
No	Ref.	
Si	1.34	0.47-3.86
Estrés Durante el Embarazo		
No	Ref.	
Si	3.80	2.40-6.01
Percepción de Inseguridad		
No	Ref.	
Si	3.09	1.83-5.23
Percepción de Discriminación		
No	Ref.	
Si	2.04	0.64-6.45
Apoyo Social Emocional Adecuado		
Si	Ref.	
No	2.42	1.32-4.45
Apoyo Social Instrumental Adecuado		
Si	Ref.	
No	1.35	0.59-3.10
Apoyo social Interacción Social Adecuado		
Si	Ref.	
No	1.14	0.33-3.98
Apoyo Social Afectivo Adecuado		
Si	Ref.	

No	1.11	0.36-3.39
Planeación del Embarazo		
Si	Ref.	
No	0.89	0.56-1.42
Atención Preconcepcional		
Si	Ref.	
No	0.53	0.22-1.28
Control prenatal adecuado		
Si	Ref.	
No	1.68	1.10-2.57
Curso psicoprofiláctico		
Si	Ref.	
No	0.62	0.31-1.24
Estrato socioeconómico		
Medio	Ref.	
Bajo	1.35	0.76-2.39
Nivel Educativo > 9 Años		
Si	Ref.	
No	1.81	1.16-2.83
Aseguramiento		
Contributivo	Ref.	
Subsidiado	1.86	1.19-2.91
Zona de Residencia		
Urbana	Ref.	
Rural	2.21	1.46-3.35
Pareja Estable		

Si	Ref.	
No	1.24	0.78-1.96
Ingresos del Hogar		
≥1 SMLV	Ref.	
< 1 SMLV	2.03	1.35-3.07

SMLV: salario mínimo legal vigente. Fuente: datos propios

En la tabla 3 en el modelo multivariado biopsicosocial después de ajustar por las variables de confusión, se encontró que el estrés durante el embarazo se asocio a THAE con un ORa de 2.93 (IC95%: 1.69-5.05), al igual que tener antecedente de preeclampsia ORa de 4.01 (IC95%: 1.53-10.51), IMC > 30 con un ORa de 3.37 (IC95%: 1.52-7.47), historia familiar de preeclampsia (ORa=2.52;IC95%:1.22-5.23), percepción de inseguridad (ORa=2.41;IC95%:1.23-4.71), historia de cesárea (OR=2.75; IC95%: 1.39-5.46), zona rural (ORa= 1.99 ;IC95%: 1.09-3.75), ingresos menores a 1 SMLV (ORa=1.86; IC95%: 1.01-3.75) y finalmente tener IVU actual presento una tendencia a la significancia estadística (ORa= 1.84;IC95%: 0.95-3.55). Las otras variables como raza negra, historia de mortinato, percepción de discriminación, control prenatal, nivel educativo perdieron significancia estadística al entrar al multivariado. En la evaluación del modelo, se encontró con el estadístico de HL 2 = 9.76 (gl, 8; p = 0.28), con lo que se concluye que el modelo tiene buen ajuste; el área bajo la curva del modelo fue 0.80, con una sensibilidad del 53.19% y especificidad del 88,65%; el modelo final clasifica correctamente el 76.83% de los casos. No se encontró colinealidad.

Tabla 3. Modelo multivariado de la población bajo estudio

Variable	OR Ajustado	IC 95%	P
Estrés Durante el Embarazo	2.93	1.69-5.05	0.00
Nuliparidad	0.83	0.47-1.44	0.51
<19 años	0.85	0.37-1.92	0.69
>35 años	1.12	0.56-2.25	0.34
Raza Indígena	0.64	0.31-1.30	0.22
Raza Negra	1.16	0.53-2.55	0.69
Historia de Mortinato	2.02	0.64-6.36	0.22

Infección Urinaria Actual Embarazo	1.84	0.95-3.55	0.06
Antecedente de Preeclampsia	4.01	1.53-10.51	0.00
Índice de Masa Corporal >30	3.37	1.52-7.47	0.00
Historia Familiar de Preeclampsia	2.52	1.22-5.23	0.01
Percepción de Inseguridad	2.41	1.23-4.71	0.01
Percepción de Discriminación	0.96	0.22-4.08	0.95
Apoyo Social Emocional no Adecuado	1.24	0.55-2.78	0.59
Control Prenatal no Adecuado	1.35	0.76-2.38	0.30
Historia de Cesárea	2.75	1.39-5.46	0.00
Nivel Educativo < 9 Años	1.05	0.55-2.00	0.81
Aseguramiento Subsidiado	0.99	0.50-1.98	0.99
Zona de Residencia Rural	1.99	1.09-3.75	0.02
Ingresos < 1 SMLV	1.86	1.01-3.75	0.05

SMLV: salario mínimo legal vigente. Modelo multivariado: estrés, Nuliparidad, edad, etnia, infección urinaria actual, antecedentes de preeclampsia, índice de masa corporal mayor de 30, historia familiar de preeclampsia, percepción de inseguridad, percepción de discriminación, apoyo social emocional no adecuado, control prenatal no adecuado, historia de cesárea, nivel educativo menor 9 años, aseguramiento subsidiado, residencia rural, ingreso < 1 SMLV. Fuente: datos propios.

DISCUSIÓN

El objetivo del estudio era determinar la relación entre la presencia de estrés durante el embarazo y el desarrollo de algún THAE lo cual se evidenció. En el multivariado se demostró que el estrés se asoció con el desarrollo de THAE, al igual que el antecedente de preeclampsia, IMC > 30, historia familiar de preeclampsia como se evidencia y se ha referido en otros estudios de la literatura mundial (9). A la fecha, hay evidencia que respalda el papel de las variables psicosociales en la patogénesis de los THAE. Un estudio de base poblacional después de ajustar por confusores evidenció que la depresión y la ansiedad se asociaron con preeclampsia OR=2.5; IC95%:1.1-5.4 y OR= 3.2; IC95%:1.4-7.5 respectivamente (121). Qiu et al. (122) evidenciaron que las gestantes con síntomas depresivos moderados tenían un OR= 2.3; IC95%: 1.2-4.4 de desarrollar preeclampsia y aquellas con síntomas más graves tenían un OR = 3.2; IC95%: 1.1-9.6. Kharaghani et al. (123) reportaron que las gestantes con depresión moderada a severa tenían más probabilidades de tener preeclampsia después de ajustar por confusores OR= 2.52; IC95%: 1.05-6.02, Qiu et al. (124) llegaron a similares conclusiones. Una investigación en Perú concluyó que: la ansiedad con un OR=3.24; IC95%:1.28 – 8.49; la depresión con un OR= 3.35; IC95%:1.12 – 9.99; y la violencia con OR= 2.41; IC95%:1.08 – 5.38 se asociaron significativamente con PE (15). Teixeira et al. (20) encontró que las gestantes con aumento de ansiedad presentaban valores de resistencia en la arteria uterina más altos en comparación con sus contrapartes, sugiriendo un aumento de la resistencia vascular debido a la ansiedad.

Con respecto al estrés, un estudio en Pakistán concluyó que la percepción de estrés durante el embarazo se asoció con incremento de riesgo de preeclampsia después de ajustar por confusores (OR=1.32; IC95%:1.19-1.46) (23). Otro que se realizó con un cuestionario auto-administrado completado por 725 pacientes y 880 controles concluyó que el estrés emocional durante el embarazo se asoció con un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad hipertensiva durante el embarazo (OR=1.6; IC95%:1.15-2.18), para preeclampsia (OR=2.1; IC95%:1.40-3.18), para HELLP (OR=1.6; IC96%:1.05-2.45) (24). A diferencia de las investigaciones previas otras no evidencian dicha asociación, un estudio holandés, concluyó que no existe relación entre estrés psicosocial en la primera mitad del embarazo y THAE en mujeres nulíparas, se tiene que tener presente que este estudio es llevado a cabo en una población de mayor nivel educativo, con mejores condiciones sociales, diferentes estas que son sustanciales al compáralas con la población estudiada en la presente investigación (27). Un estudio realizado en el Boston Medical Center con 3214 mujeres, concluyó que el estrés se asoció con mayor riesgo de PE, así: estrés percibido en la vida OR= 2.1; IC95%:1.6–2.8; estrés percibido durante el embarazo OR= 1.7; IC95%:1.3–2.1; hipertensión crónica OR=11.1;IC95%:8.1–15.4, también evidenció que el estrés percibido en la vida y la hipertensión crónica interactúan incrementado este riesgo OR=21.3;IC95%:10.2-44.3(25). En Quebec, en 10 Hospitales, concluyeron que las mujeres expuestas a una gran tensión eran más propensas a desarrollar preeclampsia (OR=2.1; IC95%:1.1- 4.1) que las expuestas a una baja tensión laboral (26). En Chapel Hill, Carolina del Norte una investigación evidenció un riesgo de 3,1 veces con IC95%:1.2- 7.8 de desarrollar PE para las

mujeres empleadas en trabajos de alto estrés (alta demanda psicológica, baja actitud de decisión) y un OR=2.0; IC95%:1.0- 4.3, para trabajos de bajo estrés en comparación de mujeres que no trabajan. Además, las que trabajan tenían 2.3 veces más riesgo de desarrollar PE, IC95%:1.2 – 4.6 en comparación con las que no trabajan (22).

En Dinamarca y Suecia entre 1978-2008 y 1973-2006 respectivamente evaluaron el estrés secundario a un duelo por pérdida de familiares allegados durante el embarazo y dentro del año anterior al mismo, encontraron un aumento del riesgo de PE en quienes perdieron un pariente dentro de los 6 meses anteriores a la concepción (OR= 1.14; IC95%: 1.06 – 1.23) y durante el primer trimestre (OR= 1.15; IC95%: 1.03-1.29), se relacionó de manera estrecha con PE temprana más que con tardía. La relación de mayor importancia fue la pérdida de un niño y PE temprana cuando la ventana de exposición fue de 6 meses antes del embarazo hasta el inicio del segundo trimestre (OR= 4.03; IC 95%: 2.46-6.61). (28)

Un estudio realizado en el sistema Veterans Health Administration de EEUU evaluó la relación de estrés postraumático y complicaciones durante la gestación, se observó que el diagnóstico actual del síndrome se asoció con mayor riesgo de PE (RR= 1.3; IC95%: 1.1 - 1.6) (29). Además, el desarrollo de los THAE está directamente relacionado con ciertos comportamientos dañinos característicos de los trastornos mentales (tabaquismo, nutrición inadecuada, consumo de vitaminas e inactividad física) (122). Haelterman et al. (125), en su investigación en gestante elegidas en forma aleatoria que dieron a luz un hijo único vivo en 1997-1999 en seis regiones de Quebec y que trabajaron durante el embarazo concluyeron que las mujeres que estuvieron expuestas a un mayor estrés físico o mental en el trabajo tenían más probabilidades de desarrollar preeclampsia. Sin embargo, otro que comparó el estado psicológico de las diagnosticadas con preeclampsia, hipertensión gestacional y crónica, mostraron una mayor incidencia de depresión clínica y ansiedad solo en las hipertensas crónicas (126). Hu et al. (127), en su meta-análisis encontraron una correlación moderada pero significativa entre la incidencia de depresión durante el embarazo y preeclampsia; las mujeres con síntomas depresivos más severos tenían casi el doble de probabilidades de esta, la asociación persistió después del control del IMC.

En general, la mayoría de los estudios respaldan la hipótesis sobre relación entre el estrés y el desarrollo de THAE y se considera que el actual estudio puede entrar a formar parte del cuerpo del conocimiento que está a favor de esta; además, es de resaltar que se apoya en la plausibilidad biológica. Finalmente, se puede afirmar que, según el modelo biopsicosocial, es posible pensar que las condiciones sociales y psicológicas facilitan la cascada neuroinmunoendocrina y explicaría como las poblaciones más vulnerables en los aspectos social y psicológico tengan mayor incidencia de THAE como una expresión del desequilibrio de estos factores.

El presente estudio tiene como fortalezas que se cumplió el tamaño de muestra, sin rechazos ni pérdidas, la encuesta se basó en escalas y cuestionarios validados al español con buenas propiedades psicométricas y la medición de la exposición se

realizó de modo similar entre los grupos. uno de los sesgos que pudo haberse presentado es el de memoria, razón por la cual se escogió como controles a pacientes de base hospitalaria con embarazos de alto riesgo y no se les dejó ver la hipótesis evaluada que consiste en recordar una exposición más o menos en búsqueda de explicar por qué se presentó el evento o un recuerdo inexacto de la exposición pasada, lo que lleva a un recuerdo diferencial entre casos y controles ya que al ser los controles de alto riesgo, se asume que ambos grupos tendrán similitud en esta búsqueda, y si se produjese, generaría una mala clasificación no diferencial que llevaría la OR hacia un valor nulo, es decir, subestimación de la asociación. En lo referente al diagnóstico de THAE, se hizo de manera clara a partir del boletín práctico de ACOG 2019 (110), con lo que se controlaba el sesgo de identificación de desenlace, respecto al del entrevistador, aunque no fue posible enmascarar la condición de caso o de control, se efectuaron procedimientos para minimizar la probabilidad de que pasara: entrenamiento de los entrevistadores, monitorización de actividades de recolección de datos y estandarización de protocolos. Respecto a las limitaciones, existe la probabilidad de un sesgo de selección, ya que la mayor parte de la población es de estratos bajos, por lo que tiene mayor riesgo de estar expuestos al estrés por esta condición; sin embargo, las dos poblaciones respecto a esta variable son comparables. Otra es que, a pesar de que la escala empleada considera algunos aspectos laborales, no toma en cuenta otros, como el trabajo por turnos nocturnos, la permanencia en una sola posición más de 3 h, la insatisfacción laboral y la exigencia física, que en algunos estudios muestran asociación con THAE (125) lo cual limita la generalización de nuestros hallazgos a estos grupos. Sin embargo, la mayoría de la población estudiada son amas de casa y los grupos son comparables respecto a esta variable. Con respecto al sesgo de lo socialmente deseable, puede haberlo, pero se debe tener en cuenta que la población de estudio presenta características sociales y demográficas similares, de ahí que compartan patrones culturales y de crianza.

Para poner en evidencia los alcances de este estudio, se debe enfatizar que el THAE es un problema de salud pública, por lo que todos los esfuerzos que se realicen para comprenderlo están justificados, sus implicaciones no son solo tipo económico, también tienen de gran valor social, de ahí que las intervenciones en los factores psicopatológicos que al parecer tienen un papel como factores de riesgo para THAE podrían generar un gran impacto. Finalmente, se puede concluir que los hallazgos respaldan la hipótesis de que el estrés durante el embarazo está relacionado con THAE y de su multicausalidad.

CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio se realizó en seres humanos aplicando los principios fundamentales de la ética; no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia con el objetivo de guiar el desarrollo de conductas dentro del proceso de investigación, a la luz de que prevalezca el criterio del respecto a la dignidad de cada individuo, la protección de sus derechos y su bienestar por lo que se protegió la privacidad del individuo, sujeto de investigación.

Principio de Beneficencia: Los resultados tuvieron como beneficiarios a las madres y sus hijos, se espera generar conocimiento que contribuya a esclarecer el desarrollo de esta patología y que justifique la implementación de intervenciones psicosociales en grupos vulnerables, permitiendo el fortalecimiento y la reorientación de los programas control prenatal.

Principio de no maleficencia: en el presente proyecto no se realizó intervención alguna, además se garantizó la confidencialidad de la información obtenida de las historias clínicas, la confidencialidad en el manejo de registros clínicos estando a cargo del investigador principal quien vela por la custodia de estos. La investigación conto con el aval del Comité de Ética del Hospital Universitario San José (HUSJ), institución donde se realizó el estudio. Se respeto la confidencialidad de la información registrada en las Historias clínicas (HC), Con el fin de asegurar confidencialidad se omitieron nombres de las personas que suministraron la información según artículo 8 de la resolución 8430, los datos de los registros fueron manejados por número consecutivo y el número de la HC fue encriptado, el uso de la información del estudio es estrictamente para los fines de la investigación y son custodiados por el investigador principal.

Principio de autonomía: las pacientes fueron libres de elegir si eran o no ingresadas en el estudio, por tal motivo se les solicitó permiso para ser ingresadas, permiso que otorgaron por medio del consentimiento informado. (Anexo 5)

Principio de Justicia: La no aceptación de participar en la investigación no tuvo ninguna repercusión sobre la calidad de la atención. En el estudio no se publicaron nombres ni números de historia; se mantuvieron en reserva y únicamente fueron conocidos por el investigador. Los resultados fueron reportados anónimamente y de manera que no exista forma alguna de identificación a fin de proteger la privacidad del paciente.

Los investigadores, los colaboradores: El equipo de investigación conto con la suficiente idoneidad, calidad y trayectoria para desarrollar la investigación, no presento conflictos de interés, tuvo un alto grado de compromiso y respaldo institucional. El interés de los investigadores fue principalmente de aporte al conocimiento de un problema de salud además del reconocimiento académico por los logros que se obtuvieron.

La investigación: El diseño (observacional retrospectivo - casos y controles) y la metodología del proyecto responden a la rigurosidad científica establecida por la academia, lo que garantiza la validez de los resultados con las limitantes que puedan tener este tipo de estudios, se tomó 141 casos y 282 controles.

Consentimiento informado. Se obtuvo consentimiento informado de las madres (anexo 5) que cumplieron con los criterios de inclusión para la investigación, si es menor de edad además de su asentimiento se pidió el consentimiento al responsable de la menor (pareja, padres de familia o tutor legal), además se solicitó permiso institucional de la ESE participante, respetando el derecho que tienen a la confidencialidad de sus bases de datos (Hospital nivel III San José de Popayán).

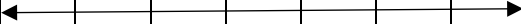
Clasificación de las investigaciones De acuerdo con el Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud hoy Ministerio de la Protección Social, en la cual se establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, el estudio se clasificó como investigación de mínimo riesgo, dado que los datos proceden de fuentes secundarias es decir de la historia clínica de ingreso de obstetricia y neonatología suministradas por la ESE (registros clínicos), además el desarrollo de la propuesta implicó la aplicación a las madres en puerperio por una única vez, de cuestionarios y de escalas (escala de reajuste social de Holmes y Rahe mide el estrés, el cuestionario de apoyo social, cuestionario de estrategias de afrontamiento que mira la capacidad de enfrentarse al estrés) por parte del grupo de investigación, las cuales fueron en su mayoría por auto diligenciamiento. Por lo tanto, el proyecto implicó riesgo mínimo para quien participó en él, ya que la información recolectada se basó en registros y en la aplicación de escalas y cuestionarios, en dado caso que se evidencie una alteración se orientó a la paciente para una adecuada atención en su red de salud correspondiente.

Esta investigación tiene como principales beneficiarios a las gestantes y sus hijos, es útil para los tomadores de decisiones y los líderes encargados del funcionamiento de los programas de control prenatal. Con estos hallazgos se podrán reformular políticas y reestructurar el funcionamiento de los programas control de las gestantes que en regiones ya se han tomado pero que en otras aún no se ponen en práctica, con actividades reorientadas al fortalecimiento de las intervenciones psicosociales. De esta manera los resultados obtenidos en esta investigación serán insumos de importancia para la generación de conocimiento, planeación, desarrollo y ajuste de la guía clínica de manejo de control prenatal del Ministerio de Protección Social.

CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	SEM 1	SEM 2	SEM 3	SEM 4	SEM 5	SEM 6	SEM 7	SEM 8	SEM 9	SEM 10	SEM 11	SEM 12	SEM 13	SEM 14	SEM 15	SEM 16	SEM 17	SEM 18	SEM 19	SEM 20
Entrega y explicación del programa.	↔																			
Elección tema		↔																		
Presentación del tema de investigación.			↔																	
Elementos del anteproyecto y el proyecto.				↔																
Estado del arte – Antecedentes - Criterios Búsqueda de información					↔															
Planteamiento del problema – Marco teórico								↔												
Objetivos / Hipótesis																		↔		
Marco Metodológico																				↔
Aspectos éticos y consentimiento informado.																				↔

Cronograma y presupuesto.	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM
ACTIVIDADES	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
Entrega Proyecto																				
Planteamiento del problema – Marco teórico																				
Objetivos / Hipótesis																				
Marco Metodológico																				
Aspectos éticos y consentimiento informado.																				
Cronograma y presupuesto.																				
Vacaciones																				
Entrega final proyecto																				



PRESUPUESTO

RUBROS	FINANCIADO		TOTAL
	Descripción	Detalle	
PERSONAL	Investigadores	15.000/hora por 16 h/mes por 12 meses por 1 investigador	\$5.760.000
	Asesores	30000/hora por 8 horas/mes por 12 meses por investigador	\$5.760.000
SOFTWARE	-	-	-
MATERIALES	Resma papel formatos, tinta	-	\$200.000
BIBLIOGRAFIA	Búsqueda base datos	-	-
PUBLICACIONES Y PATENTES	Costo publicación		\$300.000
TOTAL			\$12.020.000

BIBLIOGRAFÍA

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology*, 2009 Jun;33(3):130–137.
2. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2010, 21;376(9741):631–44.
3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp O, Moller AB, Daniels J, et al. 2014. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health* 2:e323–e333.
4. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*, 2006 Apr 1;367(9516):1066–1074.
5. Campbell OM, Graham WJ; Lancet Maternal Survival Series steering group. Strategies for reducing maternal mortality: getting on with what works. *Lancet*, 2006, 368 (9543): 1284–1299.
6. Beltrán Chaparro, L.V.; Benavides, P.; López Ríos, J.A.; Onatra Herrera, W. 2014. Estados hipertensivos en el embarazo: revisión. *Rev. U.D.C.A Act. & Div. Cient.* 17(2): 311-323.
7. Instituto nacional de salud: <https://www.ins.gov.co/buscador/Eventos/BoletinEpidemiologico/2019%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20s%20mana%2020.pdf>
8. WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789241548335_eng.pdf;jsessionid=2B7B6CEC172D34968E17A60BF5174634?sequence=1. Consultado 25/05/19.
9. A Cost–Benefit Analysis of Low-Dose Aspirin Prophylaxis for the Prevention of Preeclampsia in the United States *Obstetrics & Gynecology*. 126(6):1242–1250, DEC 2015 DOI: 10.1097/AOG.0000000000001115.
10. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. 1998. Predictors of pre-eclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 179:946–951.
11. Luealon P, Phupong V. 2010. Risk factors of preeclampsia in Thai women. *Journal of the Medical Association of Thailand* 93:661–666.
12. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014 Mar;121 Suppl 1:14–24.
13. Salvador-moysén j, Martínez López y, lechuga-quiñones a, Ruiz-Astorga r, terrones gonzáles a. Situación psicosocial de las adolescentes y toxemias del embarazo. *Revista de salud pública de México*. 2000; 42(2): 99-105.
14. Salvador-Moysén, Jaime. (2009). La dimensión biopsicosocial de la preeclampsia: un abordaje conceptual empírico. *Ginecología y obstetricia de México*. 77. 231-7.
15. Ku E. Factores psicosociales asociados a preeclampsia en mujeres hospitalizadas en el Instituto Nacional Materno Perinatal, ag. *Rev Peru Epidemiología*. 2014;18:01–7.

16. Morales Ruiz, Carlomagno. Factores de riesgo asociados a preeclampsia en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Callao. Abril a junio de 2010 Revista Peruana de Epidemiología, vol. 15, núm. 2, abril, 2011, pp. 97-101.
17. Herrera j, ersheng g, shahabuddin a, lixia d, wei y, faisal m, barua p, akhtner h. Evaluación periódica del riesgo biopsicosocial prenatal en la predicción de las complicaciones maternas y perinatales en Asia 2002-2003. Colombia médica. 2006; 37(2): 6-14.
18. Muñoz m, oliva p. Los estresores psicosociales se asocian a síndrome hipertensivo del embarazo y/o síntomas de parto prematuro en el embarazo adolescente. Revista chilena de obstetricia y ginecología. 2009; 74(5): 281-285.
19. Vinaccia s, sánchez m, bustamante e, cano e, tobón s. Conducta de enfermedad y niveles de depresión en mujeres embarazadas con diagnóstico de preeclampsia. Revista internacional de psicología clínica y de la salud. 2006; 6(1): 41-51.
20. Teixeira j, fisk n, glover v. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. British medical journal. 1999; 318:153-155.
21. Martínez Ortiz RA, Castillo A. Relación entre estrés durante el embarazo y nacimiento pretérmino espontáneo. Rev Colomb Psiquitría. 2015;5(2):75–83.
22. Klonoff-Cohen, Cross J, Piper C. Job Stress and Preeclampsia. Epidemiology Resour Inc. 1996;7(3):245–9.
23. Shamsi U, Hatcher J, Shamsi A, Zuberi N, Qadri Z, Saleem S. A multicentre matched case control study of risk factors for Preeclampsia in healthy women in Pakistan. BMC Womens Health. 2010;10.
24. Leeners B, Neumaier-Wagner P, Kuse S, Stiller R, Rath W. Emotional stress and the risk to develop hypertensive diseases in pregnancy. Hypertens Pregnancy. 2007;26(2):211–26.
25. Zhang Y, Nayak T, Hong H, Cai W. The Combined Association of Psychosocial Stress and Chronic Hipertnesion with Preeclampsia. Biophys Chem. 2013;257(5):2432–7.
26. Marcoux S, Bérubé S, Brisson C, Mondor M. Job strain and pregnancy-induced hypertension. Epidemiology 1999;10:376-82.
27. Vollebregt KC, Van Der Wal MF, Wolf H, Vrijkotte TGM, Boer K, Bonsel GJ. Is psychosocial stress in first ongoing pregnancies associated with pre-eclampsia and gestational hypertension? BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2008;115(5):607–15.
28. László KD, Liu XQ, Svensson T, Wikström AK, Li J, Olsen J, et al. Psychosocial stress related to the loss of a close relative the year before or during pregnancy and risk of preeclampsia. Hypertension. 2013;62(1):183–9.
29. Shaw JG, Asch SM, Katon JG, Shaw KA, Kimerling R, Frayne SM, et al. Post-traumatic Stress Disorder and Antepartum Complications: a Novel Risk Factor for Gestational Diabetes and Preeclampsia. Paediatr Perinat Epidemiol. 2017;31(3):185–94.
30. Hashemi H, Jabari Z, Haghayegh S. Survey on effectiveness of cognitive behavioral stress management on the stress, anxiety, and depression of pregnant women. J Res Health Syst 2013;8:1341-7
31. Jayashree R, Malini A, Rakhshani A, Nagendra H, Gunasheela S, Nagarathna R, et al. Effect of the integrated approach of yoga therapy on platelet count and uric

acid in pregnancy: A multicenter stratified randomized single-blind study. *Int J Yoga* 2013;6:39-46.

32. Leeners B, Neumaier-Wagner P, Kuse S, Stiller R, Rath W. Emotional stress and the risk to develop hypertensive diseases in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:211-26.

33. Black KD. Stress, symptoms, self-monitoring confidence, well-being, and social support in the progression of preeclampsia/ gestational hypertension. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2007;36:419-29

34. László KD, Liu XQ, Svensson T, Wikström AK, Li J, Olsen J, et al. Psychosocial stress related to the loss of a close relative the year before or during pregnancy and risk of preeclampsia. *Hypertension* 2013;62:183-9.

35. Cardiovascular Disease Following Hypertensive Pregnancy, capitulo 17, *Comprehensive Gynecology and Obstetrics preeclampsia Basic, Genomic, and Clinical* 2018.

36. Ounsted M, Cockburn J, Moar VA, Redman CW. Maternal hypertension with superimposed pre-eclampsia: effects on child development at 7 1/2 years. *Br J Obstet Gynaecol* 1983 Jul;90(7):644–649

37. Robinson M, Mattes E, Oddy WH, de Klerk NH, Li J, McLean NJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and the development of behavioral problems in childhood and adolescence: the Western Australian Pregnancy Cohort Study. *J Pediatr* 2009 Feb;154(2): 218–224

38. Tuovinen S, Eriksson JG, Eero K, Räikkönen K. Maternal hypertensive pregnancy disorders and cognitive functioning of the offspring: a systematic review. *Am Soc Hypertens* 2014;8(11):8328470

39. Mutch LM, Moar VA, Ounsted MK, Redman CW. Hypertension during pregnancy, with and without specific hypotensive treatment. II. The growth and development of the infant in the first year of life. *Early Hum Dev* 1977 Oct;1(1):59–67

40. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982 Mar 20;1(8273):647–649

41. Reynolds B, Butters L, Evans J, Adams T, Rubin PC. First year of life after the use of atenolol in pregnancy associated hypertension. *Arch Dis Child* 1984;59(11): 1061–1063

42. Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, Parazzini F. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. *BJOG* 2000; 107(6):792–794

43. Chan WS, Koren G, Barrera M, Rezvani M, Knittel-Keren D, Nulman I. Neurocognitive development of children following in-utero exposure to labetalol for maternal hypertension: a cohort study using a prospectively collected database. *Hypertens Pregnancy* 2010;29(3):271–283

44. Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, Worton SA, Kelly B, Kenworthy Y, et al. Cardiovascular Risk Factors in Children and Young Adults Born to Preeclamptic Pregnancies: A Systematic Review. *Pediatrics* 2012;129(6):e1552-e1561

45. Lazdam M, de IH, Diesch J, Kenworthy Y, Davis E, Lewandowski AJ, et al. Unique blood pressure characteristics in mother and offspring after early onset preeclampsia. *Hypertension* 2012;60(5):1338–1345.
46. Mamun AA, Kinarivala MK, O'Callaghan M, Williams G, Najman J, Callaway L. Does hypertensive disorder of pregnancy predict offspring blood pressure at 21 years? Evidence from a birth cohort study. *J Hum Hypertens* 2012;26(5):288–294.
47. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, Thornburg K, Barker DJ. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke* 2009;40(4):1176–1180.
48. Boivin A, Luo ZC, Audibert F, Mâsse B, Lefebvre F, Tessier R, et al. Pregnancy complications among women born preterm. *Can Med Assoc J* 2012;184(16): 1777–1784.
49. Chiarello DI, Marín R, Proverbio F, Coronado P, Salsoso R, Gutiérrez J, et al. Mechanisms of the effect of magnesium salts in preeclampsia. *Placenta*. 2018;
50. Combs CM. Recognition and Management of Preeclampsia. *Hosp Med Clin*. 2017;6(3):348–58.
51. Dhariwal NK, Lynde GC. Update in the Management of Patients with Preeclampsia. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(1):95–106.
52. Hofmeyr R, Matjila M, Dyer R. Preeclampsia in 2017: Obstetric and Anaesthesia Management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(1):125–38.
53. Universidad Nacional de Colombia. Guía De Práctica Clínica Para El Abordaje De Las Complicaciones Hipertensivas Asociadas Al Embarazo. *Rev Colomb Ginecol y Obstet*. 2013;64(3):289–326.
54. Jiménez Gómez MJ, Tobón Zuleta JJ, Campuzano Maya G, Cantillo Pabón J. Disfunción hepática en preeclampsia. Asociación con niveles elevados de gamaglutamiltransferasa. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2002;53(2):171–7.
55. Lopera J RE. Preeclampsia : su asociación con infecciones periodontales y urinarias según trimestre del embarazo. *CES Med Univ CES Colomb*. 2016;30(1):14–25.
56. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/ eclampsia. *Semin Perinatol* 2012;36:56-9
57. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003497
58. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014;129:1483-92
59. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2011: with special feature on socioeconomic status and health. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics; 2012
60. Stevens W, Shih T, Incerti D, et al. Short-term costs of preeclampsia to the United States healthcare system. *Am J Obstet Gynecol* 2017, in press
61. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31
62. Institute of Medicine. Preterm birth: causes, consequences, and prevention. Washington (DC): National Academies Press; 2007

63. UCLA Center for Health Policy Research. Costs of gestational hypertensive disorders in California: hypertension, preeclampsia, and eclampsia. Los Angeles (CA): UCLA Center for Health Policy Research; 2013.
64. Law A, McCoy M, Lynen R, et al. The prevalence of complications and healthcare costs during pregnancy. *J Med Econ* 2015;18: 533-41
65. Li, R., Tsigas, E. Z., & Callaghan, W. M. (2017). Health and economic burden of preeclampsia: no time for complacency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(3), 235–236. doi:10.1016/j.ajog.2017.06.011
66. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856–69.
67. Farfán JH. Predicción De Preeclampsia Y Valoración Fetal Durante El Embarazo. *Rev Peru Ginecol y Obstet*. 2006;52(4):229–36.
68. Eastabrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011;25(4):435–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.01.005>
69. Cunningham G, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Hipertensión en el embarazo. In: Mc Grall Hill, editor. *Williams Obstetricia*. 23rd ed. 2011. p. 706–56.
70. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(5):1359–75.
71. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(7):672–83. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa031884>
72. Rodríguez Palomo FJ. La endoglina soluble y su papel en la preeclampsia. Universidad de Sevilla; 2016.
73. Levine R, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992–1005.
74. Hunkapiller NM, Gasperowicz M, Kapidzic M, Plaks V, Maltepe E, Kitajewski J, et al. A role for Notch signaling in trophoblast endovascular invasion and in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Development* [Internet]. 2011;138(14):2987–98. Available from: <http://dev.biologists.org/cgi/doi/10.1242/dev.066589>
75. Gómez Carbajal LM. Actualización En La Fisiopatología De La Preeclampsia. *Rev Peru Ginecol y Obstet* [Internet]. 2014;60(4):321–31. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a08v60n4.pdf>
76. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* [Internet]. 2005;365(9461):785–99. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605179872>
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605179872>
77. Duran Chávez JA, De Carvalho Cavalli R. Preeclampsia: Vascular Pathophysiological Mechanism and the Basis for Early Diagnosis and Treatment. *Rev Bras Ginecol Obs* [Internet]. 2016;38:369–72. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v38n8/0100-7203-rbgo-38-08-00369.pdf>
78. Serrano NC. Immunology and genetic of preeclampsia. *Clin Dev Immunol*. 2006;13(2–4):197–201.

79. Elera Yáñez MM. Primipaternidad como factor de riesgo para el desarrollo de pre eclampsia en gestantes del servicio de gineco- obstetricia del Hospital III Suárez Ángamos, octubre – diciembre 2016. 2017.
80. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7(1):467–74.
81. Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG. Genetic Factors in the Etiology of Preeclampsia/Eclampsia. In: Elsevier, editor. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Third Edit. 2009. p. 51–71.
82. Serrano NC, Casas JP, Díaz LA, Páez C, Mesa CM, Cifuentes R, et al. Endothelial NO synthase genotype and risk of preeclampsia: A multicenter case-control study. *Hypertension.* 2004;44(5):702–7
83. Frishman WH, Schlocker SJ, Awad K, Tejani N. Pathophysiology and medical management of systemic hypertension in pregnancy. *Cardiol Rev.* 2005;13(6):274–
84. Xia Y, Kellems RE. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies and hypertension : Preeclampsia and beyond. *Circ Res.* 2013;113(1):78–87.
85. Rodríguez G M, Egaña U G, Márquez A R, Bachmann M M, Soto A A. Preeclampsia: mediadores moleculares del daño placentario. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2012;77(1):72–8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262012000100014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
86. Ruiz RJ, Fullerton J, Dudley DJ. The interrelationship of maternal stress, endocrine factors and inflammation on gestational length. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58(6):415–28.
87. Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. *Lancet.* 2007;370(9592):1089–100.
88. Armario P. Estrés y enfermedad cardiovascular. *Hipertensión* [Internet]. 2008;25(2):23–34. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0212824108724745>
89. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schimieder RE. Preeclampsia- a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med.* 1996;335:14801485.
90. Coussons-Read ME, Okun ML, Nettles CD. Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain Behav Immun.* 2007;21(3):343–50.
91. Coussons-Read ME, Okun ML, Schmitt MP, Giese S. Prenatal stress alters cytokine levels in a manner that may endanger human pregnancy. *Psychosom Med.* 2005;67(4):625–31.
92. Christian LM, Franco A, Glaser R, Iams JD. Depressive symptoms are associated with elevated serum proinflammatory cytokines among pregnant women.

Brain Behav Immun [Internet]. 2009;23(6):750–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2009.02.012>

93. Redman CWG, Sargent IL. Immunology of Pre-Eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):534–43.

94. Vianna P, Bauer ME, Dornfeld D, Chies JAB. Distress conditions during pregnancy may lead to pre-eclampsia by increasing cortisol levels and altering lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *Med Hypotheses* [Internet]. 2011;77(2):188–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2011.04.007>

95. Petraglia F, Sutton S, Vale W. Neurotransmitters and peptides modulate the release of immunoreactive corticotropin-releasing factor from cultured human placental cells. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1989;160(1):247–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90130-0](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(89)90130-0)

96. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Leveno KJ, et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;204(4):327.e1-327.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.02.024>

97. Wadhwa PD., Sandman CA., Chicz-DeMet A., Porto M. Placental CRH modulates maternal pituitary adrenal function in human pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;814:276–81.

98. Latendresse G, Ruiz RJ. Maternal Coping Style and Perceived Adequacy of Income Predict CRH Levels at 14 – 20 Weeks of Gestation. *Biol Res Nurs*. 2010;12(2):125–36.

99. Mirza FG, Cleary KL. Pre-eclampsia and the Kidney. *Semin Perinatol* [Internet]. 2009;33(3):173–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.007>

100. Selye H. Stress and disease. *Science* 1955;122:625-31.

101. Sapolski R. Amming stress. *Scientific American*, Sept. 2003

102. Labrado FJ. El Estrés. *Nuevas Técnicas para su control*; Ed. Temas de hoy (1992).

103. Meichenbaum D, Jarenko M. *Prevención y reducción del estrés*; Declee de Brouwer (1987).

104. Stora JB. *El Estrés*. Presses Universitaires de France (1991).

105. Gómez – González D, Escobar A. Neuroanatomía del estrés. *Rev mex neuroci* 2002; 3: 273 – 82.

106. Truex RC, Carpenter MB. *Neuroanatomia humana de Strong y Elwyn*. Tr. Mosovich A. Buenos Aires: El Ateneo; 1971.

107. Cannon WB. *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*. Nueva York: Appleton; 1929.

108. Glaser R, Kiecolt – Glaser JK. Stress – Induced Immune dysfunction: implications for health. *Nature Rev Immunol* 2005; 5: 243 – 51. 38

109. Takaki A, Huang QH, Somogyvari-Vigh A, Arimura A. Immobilization stress may increase plasma interleukin 6 via central and peripheral catecholamines. *Neuroimmunomodulation* 1994; 1: 335-42.
110. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia *Obstetrics & Gynecology* 2019; 133(1): e1–e25.
111. Prenatal life events stress: implications for preterm birth and infant birthweight Peng Zhu, MD; Fangbiao Tao, MD; Jiahu Hao, MD; Ying Sun, MD; Xiaomin Jiang, MD *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:34.e1-8.
112. B.D. Pearce J. Grove E.A. Bonney N. Bliwise D.J. Dudley D.E. Schendel P. Thorsen Interrelationship of Cytokines, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Hormones, and Psychosocial Variables in the Prediction of Preterm Birth *Gynecol Obstet Invest* 2010;70:40–46.
113. Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res* 11:213-218, 1967
114. C. Buner, L. Acuña, L. Gallardo, R Atri, A. Hernández, W. Rodríguez, G. Robles, La Escala de Reajuste Social (SRRS) de Holmes y Rahe en México, *Revista Latinoamericana de Psicología*, 1994, vol. 26, número 002 pp. 253-269.
115. Bertel De la Hoz, Anyel María. Riesgo a enfermar y sobrecarga del cuidador principal del anciano dependiente. *Rev.cienc.biomed.* 2012;3(2):77-85
116. Carlos A. Reyes, M.D.1, Mauricio Hincapié, M.D.2, Julián A. Herrera, M.D.3, Pablo A. Moyano, M.D. Factores de estrés y apoyo psicosocial en pacientes con infarto agudo de miocardio. Cali, 2001-2002, *Colomb Med* 2004; 35: 199-224,
117. J Campo, M.D., J Reyes, M.D, C. Ortiz, M.D, L Quintero, M.D, J. A. HERRERA, M.D. Niveles de la presión arterial y de estrés psicosocial en estudiantes de la Facultad de Salud, Universidad del Valle. Cali, Colombia, 2003-2004 *Colomb Med* 2006; 37 (Supl 1): 21-25
118. Revilla Ahumada L de la , Luna del Castillo J , Bailón Muñoz E 3, Medina Moruno I Validación del cuestionario MOS de apoyo social en Atención Primaria. *Medicina de Familia (And)* Vol. 6, N.º 1, abril 2005
119. Messer LC, Dole N, Kaufman JS, Savitz DA. Pregnancy intendedness, maternal psychosocial factors and preterm birth. *Matern Child Health J* 2005;9:403-12
120. Louis J. Muglia, and Michael Katz. The Enigma of Spontaneous Preterm Birth *N Engl J Med* 2010;362:529-35.
121. Kurki, T., Hiilesmaa, V., Raitasalo, R., et al.: Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2000, 95(4), 487–490.
122. Qiu, C., Sanchez, S. E., Lam, N., et al.: Associations of depression and depressive symptoms with preeclampsia: results from a Peruvian case-control study. *BMC Womens Health*, 2007, 7, 15.
123. Kharaghani, R., Geranmaye, M., Janani, L., et al.: Preeclampsia and depression: a case-control study in Tehran. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2012, 286(1), 249–253.
124. Qiu, C., Williams, M. A., Calderon-Margalit, R., et al.: Preeclampsia risk in relation to maternal mood and anxiety disorders diagnosed before or during early pregnancy. *Am. J. Hypertens.* 2009, 22(4), 397–402.

125. Haelterman, E., Marcoux, S., Croteau, A., et al.: Population based study on occupational risk factors for preeclampsia and gestational hypertension. *Scand. J. Work Environ. Health*, 2007, 33(4), 304–317.
126. Thombre, M. K., Talge, N. M., Holzman, C.: Association between pre-pregnancy depression/anxiety symptoms and hypertensive disorders of pregnancy. *J. Womens Health (Larchmt.)*, 2015, 24(3), 228–236.
127. Hu, R., Li, Y., Zhang, Z., et al.: Antenatal depressive symptoms and the risk of preeclampsia or operative deliveries: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 2015, 10(3), e0119018.

ANEXOS

ANEXO 1. Escala de reajuste social de Holmes y Rahe

Señale con una x en qué momento se presentó algún o algunos de estos eventos que están a continuación y en qué momento del embarazo se presentó o si fue antes de este, gracias.

	Ítem	Puntuación	Antes del emb.	1 trimestre	2 trimestre	3 trimestre
1	Muerte del cónyuge	100				
2	Divorcio	73				
3	Separación	65				
4	Privación de la libertad	63				
5	Muerte de un familiar próximo	63				
6	Enfermedad o incapacidad, graves	53				
7	Matrimonio	50				
8	Perder el empleo	47				
9	Reconciliación de la pareja	45				
10	Jubilación	45				
11	Enfermedad de un pariente cercano	44				
12	Embarazo	40	NO	NO	NO	NO
13	Problemas sexuales	39				
14	Llegada de un nuevo miembro a la familia	39				
15	Cambios importantes en el trabajo	39				
16	Cambios importantes a nivel económico	38				
17	Muerte de un amigo íntimo	37				
18	Cambiar de empleo	36				
19	Discusiones con la pareja (cambio significativo)	35				
20	Pedir una hipoteca de alto valor > 19 millones	31				
21	Hacer efectivo un préstamo (vencimiento de fecha para pagar)	30				
22	Cambio de responsabilidades en el trabajo	29				

23	Un hijo/a abandona el hogar (matrimonio, universidad)	29				
24	Problemas con la ley	29				
25	Logros personales excepcionales	28				
26	La pareja comienza o deja de trabajar	26				
27	Se inicia o se termina el ciclo de escolarización	26				
28	Cambios importantes en las condiciones de vida	25				
29	Cambio en los hábitos personales	24				
30	Problemas con el jefe	23				
31	Cambio en el horario o condiciones de trabajo	20				
32	Cambio de residencia	20				
33	Cambio a una escuela nueva	20				
34	Cambio en la forma o frecuencia de las diversiones	19				
35	Cambio en la frecuencia de las actividades religiosas	19				
36	Cambio en las actividades sociales	18				
37	Pedir una hipoteca o préstamo menor <19 millones	17				
38	Cambios en los hábitos del sueño	16				
39	Cambios en el número de reuniones familiares	15				
40	Cambio en los hábitos alimentarios	15				
41	Vacaciones	13				
42	Temporada navideña	12				
43	Infracciones menores de la ley	11				
Estrés		0: Leve de 50-150 puntos-----	1: Moderado de 150 a 300 puntos-----	2: Severo >300 puntos-----		

ANEXO 2.

Operalización de variables: Para la operalización de variables se tendrá en cuenta el modelo Biopsicosocial

Variables biológicas

NOMBRE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR O VALORES POSIBLES	METODO DE RECOLECCION
1 edad	Años cumplidos de la participante del estudio	Cuantitativa Continua	Años cumplidos	Historia clínica
2- Edad gestacional nacimiento	edad gestacional al momento de parto primando la ecografía temprana sobre el examen del pediatra que atendió el neonato	Cuantitativa continua	Número de semanas y días de edad gestacional al nacimiento	Historia clínica
3- Gravidez	Número de embarazos incluyendo nacidos vivos, abortos, nacidos muertos, ectópicos y su vía de evacuación: cesárea o parto. Incluido la actual gestación	cuantitativa discreta	Numero de gestaciones contando la actual	Historia clínica
4- Partos	Número de embarazos cuya vía de evacuación fue el parto vaginal	cuantitativa discreta	Numero de gestaciones evacuadas por parto vaginal	Historia clínica
5- Cesárea	Número de embarazos cuya vía de evacuación fue el parto por cesárea	cuantitativa discreta	Numero de gestaciones evacuadas por parto por cesárea	Historia clínica
6- Abortos	Número de embarazos terminados en aborto, feto con peso menor de 500 gramos o menor de 22 semanas	Cuantitativa Discreta	Numero de gestaciones terminadas en aborto	Historia clínica
7- Vivos	Número de hijos vivos que la gestante ha tenido	Cuantitativa Discreta	Número de hijos nacidos vivos	Historia clínica
8- Muertos	Número de hijos que la gestante ha tenido que nacieron vivos pero en el momento de la encuesta están muertos	Cuantitativa Discreta	Número de hijos nacidos muertos	Historia clínica

9- Ectópicos	Número de embarazos ectópicos (embarazo anormal por fuera del útero) que la gestante ha tenido	Cuantitativa Discreta	Numero de ectópicos	Historia clínica
10- Peso preconcepcional	Peso en kilos en el mes previo al embarazo	Cuantitativa, continua	Peso en kilos	Encuesta
11- Peso al nacimiento del neonato	Peso en gramos en el momento en que nace	Cuantitativa, continua	Peso en gramos	Historia clínica
12- planificación familiar	Si la paciente estaba utilizando algún método de planificación familiar antes de quedar en embarazo.	categórica	0- Si --- 1- No---	Historia clínica
13. Episodios de IVU en este embarazo	Paciente con episodios de IVU diagnosticados en esta gestación demostrada con parcial de orina o urocultivo	Categórica	0- Si 1- No	Historia clínica
14. enfermedad periodontal en este embarazo	Paciente quien durante revisión por odontología se encontró enfermedad periodontal durante el embarazo actual.	Categórica	0- Si 1- No	Historia clínica
15- Antecedente de preeclampsia	Paciente que en embarazo (s) previo(s) presento THAE	Categórica	0- Si--- 1- No---	Historia clínica
16- Embarazo múltiple	Paciente con embarazo gemelar o de más fetos	Categórica	0- Si--- 1- No---	Historia clínica
17- antecedente de diabetes pregestacional	Paciente con diagnóstico de diabetes mellitus previo al embarazo	Categórica	0- Si--- 1- No---	Historia clínica

18- diagno stico en este embaraz o de Diabetes gestacio nal	Paciente con diagnóstico de diabetes durante el embarazo	Categ órica	0- Si--- 1- No---	Historia clínica
19- Anteced ente de enferme dad renal crónica	Paciente con diagnóstico previo al embarazo de ERC	Categ órica	0- Si--- 1- No---	Historia clínica
20- antecede nte de sx antifosfol ípido	Paciente con diagnóstico previo al embarazo de sx antifosfolípido	Categ órica	0- Si--- 1- No---	Historia clínica
21- antecede nte de trombofil ia	Paciente con diagnóstico previo al embarazo de trombofilia	Categ órica	0- Si 1- No	Historia clínica
22- Índice de masa corporal antes del embaraz o \geq a 30	Paciente con IMC $>$ 30 previo a embarazo	Categ órica	0- Si 1- No	Historia clínica
23- Edad \leq 19 años o \geq a 35 años	Paciente con edad \leq 19 años o \geq a 35 años	Categ órica	0- Si 1- No	Historia clínica
24- Raza afroamer icana	Paciente con raza afroamericana	Categ órica	0- Si 1- No	Historia clínica
25- Técnica de reproduc ción	Paciente quien uso técnica de reproducción asistida para este embarazo	Categ órica	0- Si 1- No	Historia clínica

asistida para embarazo				
26- Historia familiar de preeclamsia (mama y hermanas)	Paciente con antecedente de historia familiar de preeclamsia en la madre o en sus hermanas)	Categórica	0- Si 1- No	Historia clínica

Variables conductuales y exposición de interés

27- consumo de alcohol	Consumo de bebidas alcohólicas durante la gestación	ordinal	(0) Nunca ---- ----- (1) Una o menos veces al mes ----- (2) De 2 a 4 veces al mes-- ----- (3) De 2 a 3 veces a la semana ----- -(4) 4 o más veces a la semana-----	Encuesta
28- consumo cigarrillo	Según la OMS, un fumador es una persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno.	Ordinal	0- No 1- Si	Encuesta
29- Tiempo de consumo de cigarrillo	Momento desde cuando esta fumando	cuantitativa	Tiempo en meses	Encuesta
30- exposición pasiva	Persona que inhala el humo de los cigarrillos que fuman otras personas a su alrededor	categórica	0- no----- 1- Si-----	Encuesta

24- otras sustancias psicoactivas	Consumo de alguna(s) sustancia(s) psicoactiva(s)	Categórica	0- no----- 1- Si-----	Encuesta
31-estrés durante el embarazo	Se utilizará la escala de reajuste social de de Holmes, T. y Rahe, R. (anexo 1)	ordinal	0-leve 50-150 puntos--- 1-moderado de 150 a 300- 2-severo >300 puntos----	Escala anexo 1
32-estrategias de afrontamiento	Se utilizará Cuestionario Cope Brief-28 anexo 3	ordinal	Ver anexo 5	cuestionario

Variables sociales

33-percepción de inseguridad	Se conoce como inseguridad a la sensación o estado que percibe un individuo o un conjunto social respecto de su imagen, de su integridad física y/o mental y en su relación con el mundo, se preguntara sobre si ha sido víctima o testigo de desplazamientos, hechos violentos que lleven a esta percepción.	Categórica	0-No 1- Si	Encuesta
34-percepción discriminación	En el ámbito del Derecho, la discriminación se define como la situación en que una persona es tratada de manera menos favorable que otra que se encuentra en una situación análoga o similar, cuando esta diferencia de trato no puede ser justificada objetivamente y está basada en prejuicios sobre el origen étnico o racial, la religión, convicciones, orientación sexual, identidad de género o cualquier otra condición o circunstancia personal o social.	Categórica	0-No 1- Si	Encuesta
35-Apoyo social	Escala MOS de apoyo social (anexo 4)	Ordinal	Anexo 2	Escala

Apoyo social	Puntuación total de la escala de apoyo social (anexo 4)	Ordinal	0: > o = 57 Apoyo adecuado	1: < 57 Apoyo deficiente	Escala
Apoyo social	Sub escala emocional puntaje (anexo 4)	Ordinal	0: > o = 24 Apoyo Adecuado	1: < 24 Apoyo deficiente	Escala
Apoyo social	Sub escala instrumental puntaje (anexo 4)	Ordinal	0: > o = 12 Apoyo adecuado	1: < 12 Apoyo deficiente	Escala
Apoyo social	Sub escala social puntaje (anexo 4)	Ordinal	0: > o = 9 Apoyo adecuado	1: < 9 Apoyo deficiente	
Apoyo social	Sub escala afectiva puntaje (anexo 4)	Ordinal	0: > o = 9 Apoyo adecuado	1: < 9 Apoyo deficiente	Escala
36-Planificación del actual embarazo	Planeación y búsqueda de este embarazo	Categórica	0-Si 1-No		Encuesta
37-atención pre-concepcional	Tipo de atención medica que en donde el motivo de consulta lo genera el deseo de quedar en embarazo y preparase para ello	Categórica	0-Si 1-No		Encuesta
38-atención prenatal	Motivo por el cual consulta la gestante al centro de atención en salud	Categórica	0-Si 1-No		Historia clínica
39-Número de controles	Número de controles prenatales	categórica	numero de controles prenatales		Historia clínica

prenatales				
40- edad gestacional de inicio control prenatal	Semanas de gestación cumplidas al inicio del control prenatal	Categoría	0- Primer trimestre----- 1-Segundo T----- 3-Tercer T.---- -----	Encuesta
41- asistió a curso psicoprofilactico	Curso que se les da a las gestante en la EPS	Categoría	0-Si 1-No	Encuesta
42- Grupo étnico	Grupo étnico al que pertenece el participante del estudio	Cualitativa	0-blanco 1- mestizo 2- indio 3- negro 4- otro	Encuesta
43- Nivel educativo	Último año escolar cursado y aprobado por el participante en el momento de la encuesta	Categoría	Años cursados	Encuesta
44- zona de residencia	Es el lugar geográfico donde la persona, además de residir en forma permanente, desarrolla generalmente sus actividades familiares sociales y económicas	Categoría	0- urbano 1- rural 2-rural disperso	Encuesta
45- estado civil	Estado civil del participante del estudio en el momento de la encuesta	Categoría	0-casada 1- unión libre 2- soltera 3- separada 4- viuda	Encuesta
46- ocupación	Actividad principal a la que se dedica el participante,	Categoría	0-ama de casa 1- empleada 2- estudiante- 3- trabajo independiente 4- desempleada- 5- ninguna	Encuesta
47- Aseguramiento	Tipo de afiliación al sistema de seguridad social en salud (Carnét) que tenga el afiliado en el momento del estudio	Categoría	0- contributivo 1- Subsidiado 2- Otro	Registros institucionales

48- Estrato socioeconómico	Estrato socioeconómico donde se encuentra ubicada la residencia habitual del participante del estudio	Categoría	1- estrato uno (bajo-bajo) 2- estrato dos bajo) 3-estrato tres (medio bajo) 4- estrato cuatro (medio) 5- estrato cinco (medio alto) 6- estrato seis (alto)	Encuesta
49- Ingresos del hogar	Cantidad de ingresos en salarios mínimos que recibe un hogar por el trabajo de sus componentes bien sea trabajo formal o informal; salario mínimo legal vigente (smlv)	Categoría	0- > de 2 smlv 1- Entre 1 y 2 smlv 2- < a un smlv	Encuesta

Anexo 3.

22- estrategias de afrontamiento: Se utilizará Cuestionario Cope Brief-28

COPE-28 (Según el original de Carver, 1997)

INSTRUCCIONES.

Las frases que aparecen a continuación describen formas de pensar, sentir o comportarse, que la gente suele utilizar para enfrentarse a los problemas personales o situaciones difíciles que en la vida causan tensión o estrés. Las formas de enfrentarse a los problemas, como las que aquí se describen, no son ni buenas ni malas, ni tampoco unas son mejores o peores que otras. Simplemente, ciertas personas utilizan más unas formas que otras. Señale 0, 1, 2 ó 3 en el espacio, es decir, el número que mejor refleje su propia forma de enfrentarse a ello, al problema, según los ítems que ponen a continuación. Gracias.

0- Nunca 1- A veces 2- Casi siempre 3- Siempre

AFIRMACIONES	CALIFICACIONES			
1- Intento conseguir que alguien me ayude o aconseje sobre qué hacer	0	1	2	3

2- Concentro mis esfuerzos en hacer algo sobre la situación en la que estoy				
3- Acepto la realidad de lo que ha sucedido.				
4- Recorro al trabajo o a otras actividades para apartar las cosas de mi mente				
5- Me digo a mí mismo "esto no es real".				
6- Intento proponer una estrategia sobre qué hacer.				
7- Hago bromas sobre ello				
8- Me critico a mí mismo				
9- Consigo apoyo emocional de otros.				
10- Tomo medidas para intentar que la situación mejore.				
11- Renuncio a intentar ocuparme de ello				
12- Digo cosas para dar rienda suelta a mis sentimientos desagradables				
13- Me niego a creer que haya sucedido				
14- Intento verlo con otros ojos, para hacer que parezca más positivo				
15 Utilizo alcohol u otras drogas para hacerme sentir mejor				
16- Intento hallar consuelo en mi religión o creencias espirituales				
17- Consigo el consuelo y la comprensión de alguien.				
18- Busco algo bueno en lo que está sucediendo				
19- Me río de la situación				
20- Rezo o medito.				
21- Aprendo a vivir con ello				
22- Hago algo para pensar menos en ello, tal como ir al cine o ver la televisión.				
23- Expreso mis sentimientos negativos				
24- Utilizo alcohol u otras drogas para ayudarme a superarlo.				
25- Renuncio al intento de hacer frente al problema.				
26 Pienso detenidamente sobre los pasos a seguir.				
27- Me echo la culpa de lo que ha sucedido.				
28- Consigo que otras personas me ayuden o aconsejen.				

Estrategia	ítem	Puntuacion	ítem	Puntuacion	Total
Afrontamiento activo	2		10		
planificación	6		26		
Apoyo emocional	9		17		
Apoyo instrumental o social	1		28		
Religión	16		20		
Reevaluación positiva	14		18		
Aceptación	3		21		
Negación	5		13		
Humor	7		19		
Auto distracción	4		22		
Autoinculpación	8		27		
Desconexión	11		25		
Desahogo	12		23		
Uso de sustancias	15		24		

Anexo 4.

Cuestionario de apoyo social MOS

Las siguientes preguntas se refieren al apoyo o ayuda de que Ud. Dispone

1. Aproximadamente, ¿cuántos amigos íntimos o familiares cercanos tiene Ud? (personas con las que se encuentra a gusto y puede hablar acerca de todo lo que se le ocurre)

Escriba el n.º de amigos íntimos y familiares cercanos

--	--

La gente busca a otras personas para encontrar compañía, asistencia, u otros tipos de ayuda. ¿Con qué frecuencia dispone Ud. de cada uno de los siguientes tipos de apoyo cuando lo necesita?)

Marque con un círculo uno de los números de cada fila

	Nu nc a	Poc as vec es	Algu nas vec es	La mayo ría de veces	siem pre
2. Alguien que le ayude cuando tenga que estar en la cama	1	2	3	4	5
3. Alguien con quien pueda contar cuando necesita hablar	1	2	3	4	5
4. Alguien que le aconseje cuando tenga problemas	1	2	3	4	5
5. Alguien que le lleve al médico cuando lo necesita	1	2	3	4	5
6. Alguien que le muestre amor y afecto	1	2	3	4	5

7. Alguien con quién pasar un buen rato	1	2	3	4	5
8. Alguien que le informe y le ayude a entender una situación	1	2	3	4	5
9. Alguien en quien confiar o con quien hablar de sí mismo y sus preocupaciones	1	2	3	4	5
10. Alguien que le abrace	1	2	3	4	5
11. Alguien con quien pueda relajarse	1	2	3	4	5
12. Alguien que le prepare la comida si no puede hacerlo	1	2	3	4	5
13. Alguien cuyo consejo realmente desee	1	2	3	4	5
14. Alguien con quien hacer cosas que le sirvan para olvidar sus problemas	1	2	3	4	5
15. Alguien que le ayude en sus tareas domésticas si está enfermo	1	2	3	4	5
16. Alguien con quien compartir sus temores y problemas más íntimos	1	2	3	4	5
17. Alguien que le aconseje cómo resolver sus problemas personales	1	2	3	4	5
18. Alguien con quién divertirse	1	2	3	4	5
19. Alguien que comprenda sus problemas	1	2	3	4	5
20. Alguien a quién amar y hacerle sentirse querido	1	2	3	4	5

Para puntuación total (toda la escala)	1 : < 57 puntos -----	0: >= 57-----
Sub escala emocional	1: <24 puntos-----	0:>= 24-----
Sub escala instrumental	1: <12 puntos-----	0: >= 12-----
Sub escala social	1: < 9 puntos-----	0:>=9-----
Sub escala afectiva	1: <9 puntos-----	0:>= 9-----

Anexo 5. Relación entre la presencia de estrés durante el embarazo y trastorno hipertensivo asociado al embarazo en el Hospital Universitario San José
CONSENTIMIENTO INFORMADO

INFORMACION

El siguiente proyecto denominado **Relación entre la presencia de estrés durante el embarazo y el trastorno hipertensivo asociado al embarazo en el Hospital Universitario San José entre agosto del 2019 Y abril de 2020**, en el cual se encuentran como investigador principal la Dra. Natalia Andrea Ruiz Gómez, Médica general y estudiante de postgrado de Ginecología y Obstetricia, identificada con cédula de ciudadanía No. 1094919311 de Armenia, Quindío teléfono celular No. 3017409028, como segundo investigador a Fernando Bolaños, Medico general, Como tutor del proyecto: el Dr. José Enrique Chagüendo, especialista en Ginecología y obstetricia y como tutor científico al Dr. Roberth Ortiz, especialista en ginecología y obstetricia y magister en epidemiología. El cual se realizará en el Hospital Universitario San José de Popayán durante el periodo de marzo del 2020 a febrero del 2021, como parte de la formación como ginecóloga y obstetra de la Dra. Natalia Andrea Ruiz Gómez.

Justificación: Los trastornos hipertensivos del embarazo son una causa importante de morbilidad grave, discapacidad crónica y muerte entre las madres, los fetos y los recién nacidos, de ahí que se conducirá un estudio observacional retrospectivo tipo - casos y controles, la metodología del proyecto responde a la rigurosidad científica establecida por la academia lo que garantiza la validez de los resultados con las limitantes que puedan tener este tipo de estudios, se tomaran 141 casos y 282 controles.

Propósito: Determinar la relación entre la presencia de estrés durante el embarazo y el trastorno hipertensivo asociado al embarazo en el Hospital Universitario San José de Popayán

Procedimiento: Teniendo en cuenta que usted cursa con trastorno hipertensivo asociado al embarazo, diagnosticado en esta institución, se le invita a participar en esta investigación en la cual se aplicará por una única vez, una serie de encuestas auto diligenciadas (escala de reajuste social de Holmes y Rahe que mira el nivel de estrés en el último año, cuestionarios MOS de apoyo social y cuestionario de afrontamiento) y se realizará recolección de información por medio de un interrogatorio y el resultado de estas permitirá lograr el objetivo propuesto.

Riesgos: La protección de la información que se va a llevar a cabo por parte del investigador principal, el riesgo es considerado como mínimo y se respetará el principio de confidencialidad, la información del cuestionario será identificada con un código para proteger su nombre y datos personales. Esta información será mantenida bajo estricta confidencialidad por parte del investigador. La información obtenida de este estudio que pueda identificarle será sólo aportada al investigador principal, quien podrá tener acceso a la historia clínica si es necesario. Los resultados de este estudio pueden ser divulgados en eventos nacionales y/o

internacionales ó ser publicados en revistas científicas sin identificarla por su nombre.

Los datos que se produzcan de esta investigación podrán ser utilizados para investigaciones futuras respetando la confidencialidad.

Alternativas: se podría pensar en este momento un método alternativo más eficaz sí, pero sería otro tipo de diseño una cohorte que mirara la temporalidad, pero por ser el Cauca un área de conflicto, la dificultad de accesibilidad por la geográfica, el seguimiento de las pacientes sería muy difícil y se presumiría una alta proporción de perdidas con las consecuencias que esto conlleva.

Compensación: Usted no tendrá que incurrir en ningún gasto para participar en este estudio. Aclaramos que ni la Universidad del Cauca, El Hospital Universitario San José, o el grupo investigador pueden ofrecer retribución económica para usted por su participación en esta investigación, sin embargo, con su colaboración proporcionará conocimiento científico válido que servirá para mejorar la calidad de atención de muchas gestantes que como usted se han visto afectadas por esta complicación del embarazo.

Personas a contactar: Si tiene alguna pregunta o duda acerca de este estudio, dudas con respecto a los derechos y deberes que tiene por su participación durante la realización de esta investigación, puede comunicarse directamente con la Dra. Natalia Andrea Ruiz Gómez celular número 3017409028, correo electrónico narg0215mail.com

Terminación del estudio: Usted entiende que su participación en este estudio VOLUNTARIA, en cualquier momento usted puede retirar su consentimiento a participar en el estudio, sin que su tratamiento médico se vea afectado.

Finalmente usted tendrá una copia de este consentimiento.

Relación entre la presencia de estrés durante el embarazo y el trastorno hipertensivo asociado al embarazo en el Hospital Universitario San José
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Constancia

He sido informada de manera clara del proyecto y de mi participación. Acepto voluntariamente participar como sujeto de investigación, en el proyecto antes mencionado.

Debo responder unas encuestas y cuestionarios que suministrara los datos requeridos para llevar a cabo el proyecto de investigación la cual debo responder.

Se me ha facilitado esta hoja informativa, habiendo comprendido el significado del procedimiento y los riesgos inherentes al mismo, y declaro estar debidamente informada. Habiendo tenido la oportunidad de aclarar mis dudas en entrevista personal con la Dra. Natalia Andrea Ruiz Gómez y/o el Dr. Fernando Bolaños. Asimismo, he recibido respuesta a todas mis preguntas, habiendo tomado la decisión de manera libre y voluntaria.

SU FIRMA O HUELLA DIGITAL INDICA QUE USTED HA DECIDIDO PARTICIPAR VOLUNTARIAMENTE EN ESTE ESTUDIO HABIENDO LEÍDO O ESCUCHADO TODA LA INFORMACIÓN ANTERIOR. Para constancia se firma en

Popayán a los _____ días del mes de _____ del año _____.

Paciente -----	cónyuge o compañero-----
Identificación-----	Identificación-----
Dirección -----	Dirección-----
Testigo Núm. 1-----	testigo Núm. 2-----
Identificación-----	Identificación-----
Dirección-----	Dirección-----
Relación-----	Relación-----

En caso de ser menor de edad

Papa o mama o tutor legal-----
Identificación-----
Dirección-----

Médico investigador

Nota: Este procedimiento de consentimiento informado está ajustado a las normas de ética médica vigentes en Colombia, a la declaración de Helsinki y sus enmiendas, a la guía para buenas prácticas clínicas (ICH E6) y a la aprobación del comité de ética institucional para la investigación en humanos.