



Universidad Autónoma de Sinaloa

Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud

Hospital Civil de Culiacán



**“DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA
SEVERA Y EMBARAZO ÚNICO A TÉRMINO”**

TESIS

Que presenta

Alan Rigoberto Carvajal Sepúlveda

Como requisito para obtener el grado de especialista en:

Ginecología y Obstetricia

Directores

Dr. Fred Morgan Ortiz

Dr. Felipe Peraza Garay

Culiacán Rosales, Sinaloa, México. Marzo de 2023



Dirección General de Bibliotecas
Ciudad Universitaria
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57
dgbuas@uas.edu.mx

UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial
Compartir Igual, 4.0 Internacional



DEDICATORIAS

El presente proyecto, va dedicado con afecto y aprecio, a mis padres por el continuo apoyo en mi formación como especialista. A mis maestros, asesores y compañeros; que incondicionalmente prestaron su paciencia y disposición para continuar mi camino de aprendizaje, esperando algún día el agradecimiento y ayuda otorgada pueda ser recíproca.

AGRADECIMIENTOS

Se reconoce de forma cordial, el apoyo brindado por autoridades del Hospital Civil de Culiacán para continuar con el proyecto de investigación y formación como especialista. Al Dr. Fred Morgan Ortiz por la continua disposición para transmitir el conocimiento y orientarnos en el mundo de la investigación clínica.

ÍNDICE GENERAL

| | Página |
|--|--------|
| ÍNDICE DE FIGURAS | viii |
| ÍNDICE DE CUADROS | ix |
| I. RESUMEN (Español) | 10 |
| II. ABSTRACT (Resumen en inglés) | 11 |
| III. MARCO TEÓRICO | 12 |
| IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 29 |
| V. JUSTIFICACIÓN..... | 30 |
| VI. HIPÓTESIS | 32 |
| VII. OBJETIVOS..... | 33 |
| 7.1 Objetivo General: | 33 |
| 7.2 Objetivos Específicos: | 33 |
| VIII. MATERIALES Y MÉTODOS | 34 |
| 8.1 Diseño del estudio | 34 |
| 8.2 Universo del estudio | 34 |

| | |
|---|----|
| 8.3 Lugar de realización | 34 |
| 8.4 Periodo de realización | 34 |
| 8.5 Criterios de inclusión..... | 35 |
| 8.6 Criterios de exclusión..... | 35 |
| 8.7 Criterios de eliminación..... | 35 |
| 8.8 Análisis estadístico propuesto | 35 |
| 8.9 Cálculo del tamaño de muestra..... | 36 |
| 8.10 Descripción general del estudio..... | 36 |
| 8.11 Definición de variables..... | 38 |
| 8.12 Estandarización de los instrumentos de medición..... | 40 |
| IX. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO | 42 |
| X. RESULTADOS | 43 |
| XI. DISCUSIÓN..... | 52 |
| XII. CONCLUSIONES..... | 54 |
| XIII. LIMITACIONES DEL PROYECTO..... | 55 |
| XIV. BIBLIOGRAFÍA..... | 56 |
| XV. ANEXOS..... | 60 |

| | |
|--|----|
| 15.1 ANEXOS REFERENTES A ASPECTOS ÉTICOS | 60 |
| XVI. SIGLAS Y ABREVIACIONES..... | 7 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| Figura | | Página |
|---------------|--|---------------|
| 1 | Fisiología del Receptor VDR vitamina D | 15 |
| 2 | Características del índice de masa corporal..... | 45 |
| 3 | Frecuencia vía de nacimiento..... | 46 |
| 4 | Antecedente de preeclampsia previa..... | 47 |
| 5 | Frecuencia datos de severidad..... | 49 |
| 6 | Frecuencia de proteinuria..... | 49 |
| 7 | Valores vitamina D en grupo caso y control..... | 51 |

ÍNDICE DE CUADROS

| Cuadro | | Página |
|---------------|--|---------------|
| 1 | Niveles Normales vitamina D de la OMS..... | 8 |
| 2 | Características generales de grupos..... | 43 |
| 3 | Frecuencia de vía de nacimiento..... | 45 |
| 4 | Frecuencia de datos de severidad..... | 48 |
| 5 | Valores de vitamina D en grupos..... | 50 |

I. RESUMEN (Español)

INTRODUCCIÓN: La preeclampsia es una de las principales causas de morbimortalidad materna, es una enfermedad caracterizada por trastornos hipertensivos que pueden estar asociados a diferentes grados de proteinuria. La forma activa de la vitamina D juega un papel regulador en el proceso de placentación, la cual se une a su receptor de vitamina D (VDR), que se expresa en altas cantidades en el trofoblasto y tejido decidual en función de la carga genética y la síntesis de vitamina D endógena. Cuando hay una disminución en la carga de VDR, el trofoblasto comienza a invadir de manera desorganizada, la invasión no llega a ser funcional, provocando que los espacios lagunares no sean alcanzados correctamente, comprometiendo el suministro de oxígeno de la unidad fetoplacentaria.

OBJETIVOS: Determinar la frecuencia de hipovitaminosis D en pacientes con preeclampsia con datos de severidad y embarazo a término con producto único vivo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio de casos y controles. Se describe como “casos”: pacientes con preeclampsia severa y embarazo único a término, y se describe como “control”: pacientes normotensas con embarazo único a término. Se determinarán los niveles serológicos de vitamina D en ambos grupos.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES: Se estudiaron un total de 60 pacientes. Divididos en 2 grupos; uno de pacientes caso con preeclampsia severa y otro de pacientes normotensas. Del total de la población estudiada, 74% de las pacientes resolvieron su embarazo vía cesárea y el 26% se realizó vía vaginal. Ambos grupos presentaron características clínicas y epidemiológicas similares. Se logró evidenciar un total de 27 pacientes con estado de hipovitaminosis en el grupo caso (12 con estado de insuficiencia y 15 con deficiencia), y 25 pacientes con hipovitaminosis en el grupo control (17 con estado de insuficiencia y 8 con deficiencia). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la hipovitaminosis D y el estado de preeclampsia severa, en comparación con grupo control.

Palabras Clave: Preeclampsia, vitamina D, hipovitaminosis D, embarazo.

II. ABSTRACT (Resumen en inglés)

INTRODUCTION: Preeclampsia is one of the main causes of maternal morbidity and mortality, it is a disease characterized by hypertensive disorders that may be associated with different degrees of proteinuria. The active form of vitamin D plays a regulatory role in the placentation process, which binds to its vitamin D receptor (VDR), which is expressed in high amounts in the trophoblast and decidual tissue depending on the genetic load and endogenous vitamin D synthesis. When there is a decrease in the VDR load, the trophoblast begins to invade in a disorganized manner, the invasion does not become functional, causing the lacunar spaces to not be reached correctly, compromising the oxygen supply of the fetoplacental unit.

OBJECTIVES: To determine the frequency of hypovitaminosis D in patients with preeclampsia with data on severity and term pregnancy with a single live product.

MATERIAL AND METHODS: This is a case-control study. It is described as "cases": patients with severe preeclampsia and singleton term pregnancy and described as "control": normotensive patients with singleton term pregnancy. Serological levels of vitamin D will be determined in both groups.

RESULTS AND CONCLUSIONS: A total of 60 patients were studied. Divided into 2 groups; one of case patients with severe preeclampsia and another of normotensive patients. Of the total population studied, 74% of the patients resolved their pregnancy via cesarean section and 26% were performed vaginally. Both groups presented similar clinical and epidemiological characteristics. A total of 27 patients with hypovitaminosis status in the case group (12 with insufficiency status and 15 with deficiency), and 25 patients with hypovitaminosis in the control group (17 with insufficiency status and 8 with deficiency) will be evidenced. No statistically significant association was found between hypovitaminosis D and the state of severe preeclampsia, compared to the control group.

Keywords: Preeclampsia, vitamin D, hypovitaminosis D, pregnancy.

III. MARCO TEÓRICO

La preeclampsia es una de las causas principales de morbimortalidad materna, es una enfermedad específica del embarazo caracterizado por trastornos hipertensivos que pueden estar asociados a distintos grados de proteinuria, con la posibilidad de evolucionar a distintos espectros clínicos de severidad. Los criterios diagnósticos se han mantenido a lo largo de la última década, con distintos debates en su clasificación, estableciéndose 5 estados hipertensivos asociados al embarazo: preeclampsia, preeclampsia con datos de severidad, eclampsia, hipertensión gestacional e hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada ¹⁻³.

Se define como “preeclampsia” a la aparición de cifras tensionales mayores a 140/90 mmHg después de la semana 20 de gestación acompañada con proteinuria definida como mayor de 300 mg en 24 horas (o 150 mg en 12 horas, relación proteínas/creatinina >0.3 mg/dl, examen general de orina con >2 marcas de proteínas), en ausencia de criterios clínicos-laboratoriales de severidad. En presencia de alguna de las características marcadas como grado de severidad, automáticamente se puede clasificar a las pacientes como “preeclampsia severa”, las entidades que nos permiten dar pauta a dicho diagnóstico son: hipertensión con cifras sistólicas >160 o diastólicas >110 , conteo plaquetario menor a 100,000, disfunción hepática caracterizada por elevación de transaminasas al doble de su límite superior (ALT, AST >70), dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho de forma persistente que no responde a medicamentos u otros diagnósticos alternativos; daño renal caracterizado por creatinina >1.1 en ausencia de otra explicación, síntomas de vasoespasmo a nivel central como alteraciones visuales (escotomas, fosfenos, amaurosis, etc.), acúfenos y cefalea ^{2,3}. La mayoría de las disputas entre los criterios diagnósticos se establecen por la inclusión o exclusión de proteinuria como dato de severidad, el establecimiento del término “preeclampsia de aparición temprana” y las cifras tensionales exactas determinan a una paciente con riesgo de enfermedad severa, sin embargo, los datos presentados anteriormente son los ampliamente aceptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica de Salud en México (CENETEC-Salud) y el Congreso Americano de Ginecología y Obstetras (ACOG) ¹⁻³.

Se ha estimado que complica del 2 al 8% de todos los embarazos globalmente ¹⁻². En América Latina y regiones del Caribe representa el 26% de las muertes maternas, mientras que en África y Asia sólo

corresponde al 9%¹⁻². A pesar de que su mortalidad tiende a ser mayor en países en vías de desarrollo, hasta el 16% de la mortalidad materna puede ser atribuido a las distintas formas de este espectro de la enfermedad ^{1,2}, con un estimado de 62,000 a 77,000 muertes cada año a nivel mundial ³. En México, se estima que la razón de muertes maternas por esta afección debería de ser 22/100,000 por nacidos vivos^{1,2,27}. Por cada mujer que muere, se estima que otras 20 pacientes están en riesgo de sufrir morbilidad severa o discapacidad, además de que aquellas sobrevivientes a los casos de severidad tienen un riesgo aumentado a 7 del 20% de padecer hipertensión y microalbuminuria ³.

La tendencia en la población mexicana es con frecuencia tener factores de riesgos mayores para padecer preeclampsia, pues se han descrito una serie variada de características que aumentan las posibilidades de padecer la enfermedad, aunque está bien establecido que la mayoría de los casos se presentarán en mujeres nulíparas sin factores de riesgo evidentes ³⁻⁴. Los factores mayores son aquellos que aumentan al 8% las posibilidades de padecer preeclampsia en comparación con aquella mujer sin factor mayor; entre ellos encontramos: historia previa de estado hipertensivo durante gestas previas, embarazo múltiple, hipertensión crónica, diabetes (1,2 o gestacional), enfermedad renal o enfermedad autoinmune previa. Dentro de los factores menores, se definen como aquellos en los cuales es necesario que al menos se encuentren dos de ellos presentes en la misma paciente, para aumentar los riesgos de padecer la enfermedad; entre ellos se mencionan: nuliparidad, índice de masa corporal mayor a 30, historia de preeclampsia en familiar de primer grado, estado socioeconómico bajo, etnia afroamericana, edad materna igual o mayor a 35 años o periodos intergenésicos mayores a 10 años ⁵⁻⁶.

Aunque la relación exacta de los factores de riesgo y su relación con los factores ambientales todavía no está completamente clara, los estudios sugieren que la base fisiopatológica de la preeclampsia tiene origen múltiple, la teoría más aceptada condiciona un remodelado inadecuado de las arterias espirales en etapas tempranas del embarazo con fallas en el proceso de placentación ¹. El flujo intervelloso inicia su proceso de estabilización entre la semana 7-12 de gestación, con la aparición de canales entre las arterias espirales y las lagunas en la pared del blastocisto previamente implantado. La formación adecuada de dichos canales depende de la interacción entre el trofoblasto con las células asesinas naturales NK (Natural Killer) y HLA-E/HLA-G (Human Leukocyte Antigen, Antígeno Leucocitario Humano) del sistema inmunológico de la paciente, serán dichas moléculas

encargadas de regular el grado de invasión en el endotelio. Conforme avanza la gestación, los puentes y lagunas se disuelven en el tejido trofoblástico invasor, iniciando desde el centro de implantación a la periferia, lo que asegura que la placenta alcance un suministro sanguíneo suficiente; en caso de que sucediera un crecimiento de la periferia al centro, se comprometería el adecuado gasto placentario, pues el tejido no sería capaz de alcanzar las lagunas sanguíneas en su totalidad, lo que conlleva a atrofia coriónica, placenta pequeña e insuficiente, restricción del crecimiento fetal o preeclampsia ¹⁻⁷⁻⁸.

Al mismo tiempo, las arterias espirales gracias a la interacción previa del sistema inmunológico sufren un proceso denominado “capacitación”, en el cual elevan su diámetro y capacidad de flujo, preparándose para suministrar a los elementos resultantes de la gestación. Dentro de la fisiopatología de la preeclampsia, también se presenta una sobre activación del endotelio generándose una reacción inflamatoria exagerada en comparación con una gestación regular, provocando estrés oxidativo e isquemia placentaria ⁵⁻⁶. La reacción isquémica tiene como resultado secreción de sustancias vasoconstrictoras que predominan sobre el sistema vasodilatador de citoquinas; se secretan factores de crecimiento endotelial (VEGF) y endotelina que elevan la presión arterial como factor defensivo para mantener la perfusión placentaria ⁵. Existe una sobreexpresión del receptor soluble de endoglobina (sFlt-1), lo cual aumenta la sensibilidad del endotelio de la paciente ante citocinas inflamatorias y vasoconstrictoras ⁵⁻⁷.

Se han establecido modelos que nos permiten mantener una vigilancia estrecha y mantener estrategias preventivas para identificar a las pacientes con riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos; muchos de ellos se relacionan con el índice de resistencia vascular y sustancias de producto placentario. De 27 estudios realizados entre el año 2000 y 2016, revisados por Meads y colaboradores, muy pocos han establecido marcadores serológicos con sensibilidad y especificidad arriba de 90 ⁸⁻⁹.

Entre los parámetros estudiados se describen: tener un índice de masa corporal mayor a 34 kg/m², niveles elevados de alfa feto proteínas, escotaduras bilaterales en el ultrasonido doppler de las arterias uterinas, niveles elevados de kalikreina en orina y concentraciones plasmáticas de fibronectina; sin embargo, solamente aquellas pruebas relacionadas con kalikreina y los índices de resistencia doppler

han sido aptas para seguir siendo estudiadas y ningún solo estudio ha comprobado ser eficiente para ser considerado un estándar de cribado ⁵⁻⁸.

Además, han surgido teorías entre la relación que tienen los radicales libres en el proceso de proliferación endotelial y el papel de ciertos oligoelementos y vitaminas, como es el 2-3 ergocalciferol para promover un adecuado proceso de implantación placentaria, potencialmente debido a su papel inmunomodulador y efecto antiinflamatorio ⁸⁻⁹.

Mientras que la fisiopatología de la preeclampsia sigue siendo un tema de controversia y numerosas hipótesis han surgido alrededor de ella, se ha sugerido que los niveles de vitamina D en suero están asociados con riesgo de padecer preeclampsia, especialmente aquella con criterios de severidad ⁸⁻¹⁰.

La deficiencia de vitamina D se describió por primera vez en el siglo XVII en forma de raquitismo y osteomalacia. La "vitamina", en realidad una hormona esteroide liposoluble, no se descubrió y se inició a describir sus características hasta principios siglo XX. Una exitosa campaña, centrada en la suplementación con aceite de hígado de pescado y la fortificación de los productos lácteos, se pensó que había reducido la deficiencia de vitamina D en los países desarrollados. Recientemente, la prevalencia de hipovitaminosis D ha aumentado provocando un nuevo interés en esta hormona. Además, los estudios de fisiología de vitamina D, sugieren que los efectos de su deficiencia podrían ser mucho más amplios que el raquitismo, incluidas las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y complicaciones del embarazo ⁷⁻¹⁰⁻¹⁷.

Las concentraciones regulares de vitamina D se encuentran entre 32 a 80 ng/ml, considerando los valores menores a 32 ng/ml como hipovitaminosis franca. La evidencia indica que la hipovitaminosis se asocia a casos de infertilidad, preeclampsia, diabetes gestacional y restricción del crecimiento intrauterino ⁸⁻¹⁰.

Durante el embarazo, los niveles séricos de 1,25 (OH) D aumentan hasta 2 veces a partir de las 10-12 semanas de gestación y alcanzando un máximo en el tercer trimestre. No está claro si los niveles de 25 (OH) D aumentan durante el embarazo; sin embargo, dado un aumento en la forma activa de

la vitamina D, las mujeres embarazadas probablemente tengan una mayor exposición celular a vitamina D durante el segundo y tercer trimestres que sugieren un papel para vitamina D en el bienestar obstétrico⁸⁻¹⁰.

La determinación de 25 (OH) D es la medida estándar clínica y de investigación del estado de la vitamina D. Sin embargo, dado la complejidad del sistema de la vitamina D, no está claro si los niveles de 25 (OH) D tienen las mismas implicaciones clínicas en todas las mujeres o en todas las etapas del embarazo. Por ejemplo, aunque los niveles de 25 (OH) D fueron más bajos entre las mujeres negras que las caucásicas en un estudio, sus niveles de Proteína ligadora de vitamina D también fueron más bajos, lo que resultó en niveles equivalentes de 1,25 (OH) D libre calculada⁸⁻¹⁰⁻¹⁵⁻²⁰.

Algunos investigadores sugieren medir los niveles de la hormona paratiroidea como marcador biológico de deficiencia de vitamina D. Sin embargo, los niveles de hormona paratiroidea tienen estado inconsistentemente asociado con 25 (OH) D niveles de mujeres embarazadas. Esto puede ser debido a un efecto umbral: los niveles de hormona paratiroidea solo aumentan cuando 25 (OH) D es muy bajo (por ejemplo, menor 20ng/L. Sin embargo, dicho umbral no ha sido identificado⁴⁻⁶⁻¹³⁻²⁰.

Según el informe del Instituto de Medicina de 2010 (IOM), 12ng / L (30nmol / L) de 25 (OH) D es el punto debajo del cual "las personas están en riesgo de deficiencia ósea". "Algunos, pero no todos son potencialmente "en riesgo" con niveles inferiores a 20 ng / L (50 nmol / L).

Sin embargo, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) en el 2011 (Tabla 1), reveló su boletín de práctica clínica "Vitamina D: detección y suplementación" definiendo la deficiencia como niveles de 25 (OH) D inferiores a 20 ng / L (50 nmol / L)⁴⁻⁶⁻¹³⁻²⁰.

Estos puntos de corte y otros se utilizan para definir la deficiencia de vitamina D en diferentes estudios; por lo tanto, niveles de "deficiencia de vitamina D" en varios de las poblaciones no se pueden comparar directamente, pues depende de los parámetros o clasificaciones que usaron para definir la hipovitaminosis ¹⁶⁻²³.

| NIVELES DE VITAMINA D Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO | |
|---|--------------------|
| 25 (OH) vitamina D (ng/ml) | Diagnóstico |
| <19.9 ng/ml | Deficiente |
| 20-20.9 ng/ml | Insuficiente |
| 30 ng/ml o superior | Suficiente |
| <p>Tabla 1. Valores de vitamina D según Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), y Organización Mundial de la Salud (OMS).</p> | |

Finalmente, hay múltiples ensayos 25 (OH) D disponibles comercialmente, que no producen resultados idénticos, esto hace que la comparación de datos de múltiples estudios sea más complicada. Históricamente, 25 (OH) D se ha medido con inmunoensayos de unión a proteínas, pero la cromatografía con espectroscopía de masas en tándem es la tecnología más precisa ⁷⁻⁸⁻¹⁶⁻²³.

Usando los puntos de corte de la OMS el 7% de las mujeres embarazadas o lactantes de Estados Unidos, indican que la población estaba en riesgo de deficiencia de vitamina D (<12ng / L) y un 21% adicional estaba en riesgo de padecer deficiencia en 2006 (<20ng / L). Utilizando los niveles de 20ng/Lt como punto de corte, sin embargo, estudios de todo el mundo muestran altos porcentajes de deficiencia de vitamina D, durante el embarazo: el 100% de los inmigrantes somalíes en Suecia, 96% de mujeres indias urbanas, 89% de mujeres japonesas urbanas, mujeres chinas, 54.7% de mujeres del Reino Unido en el primer trimestre, 50% de adolescentes de

Baltimore, 46% de mujeres trabajadoras de Pakistán, el 41% de las mujeres de Carolina del Sur, el 41% de las mujeres estadounidenses en un base de datos nacional, 35-46% de mujeres australianas, 24% de mujeres de Canadá occidental, 20% de las mujeres latinas (México, Guatemala, Argentina) y 7% de mujeres de Carolina del Norte ⁷⁻¹⁵⁻¹⁶⁻²²⁻²⁷.

Los factores de riesgo no modificables asociados constantemente con la deficiencia son la temporada de invierno y pigmentación de la piel más oscura. Los factores de riesgo modificables incluyen menos exposición al sol (geografía o relacionado con la ropa), menor ingesta dietética de alimentos con alto contenido de vitamina D o suplementos de vitamina D, y mayor IMC. Desafortunadamente, no todos los estudios controlan los mismos factores de riesgo o miden los factores de riesgo de manera estándar, por lo tanto, es difícil comparar resultados directamente entre poblaciones ¹⁰.

La vitamina D juega un papel fundamental en la homeostasis del calcio y fósforo, sin embargo, quizá también desarrolle un papel fundamental, pues se ha asociado niveles mayores de interleucina 6 (IL-6) en pacientes con hipovitaminosis D, lo que se asocia a procesos inflamatorios de mayor intensidad^{7,8,10}. El trofoblasto humano tiene la capacidad de responder a la forma activa de la vitamina D (1-25-OH-2D), regulada por la actividad enzimática de la 1 A hidroxilasa, y la degradación por parte 24 A hidroxilasa, estudios recientes comprueban que la vitamina D tiene acción sobre los receptores de la 24 A hidroxilasa, inhibiendo mRNA de transcripción, aumentando la vida media de la vitamina e inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias (TNFA, IFN gamma e IL6), apoyando la hipótesis sobre el daño endotelial de la preeclampsia ¹⁰.

En un estudio de cohortes realizado por la Universidad de Texas y colaboradores en 2016, en el que se examinaron 100 pacientes con preeclampsia y 100 controles normotensas, se realizaron comparaciones entre los niveles de vitamina D y niveles de IL-6, los resultados arrojaron concentraciones de 25 OH vitamina D de 49.4 mmol +/- 22 mmol/lit más niveles de IL-6 de 2 pg/ml en pacientes sin patología hipertensiva, mientras que las pacientes con preeclampsia tenían valores de 42 mmol +/- 17 mmol/L más niveles de IL-6 de 4 pg/ml ⁸. Con dichos resultados se concluía que los niveles de interleucina y vitamina D eran factores de riesgo independientes para padecer preeclampsia, pero no tenían suficiente valor estadístico para apoyar la hipótesis que la vitamina D podía alterar la activación de factores de inflamación, como lo cual está comprobado con los niveles de IL-6 ⁹⁻¹⁰.

Durante el 2010, Robinson organizó un estudio de casos y controles anidado a una cohorte, siguiendo a pacientes con <16 semanas de gestación hasta finalizar el embarazo, y correlacionó el estado

materno de vitamina D, encontrando que los niveles de 25 OH D eran menores en pacientes que desarrollaron preeclampsia de manera temprana comparado con los controles ⁸⁻¹¹.

De manera similar, Haugen y colaboradores durante el 2009 recolectaron datos de más de 23,425 pacientes embarazadas en hospitales de Nueva Zelanda, calculando la ingesta de vitamina D a través de instrumentos tipo cuestionario, encontraron que aquellas pacientes que tenían una suplementación de vitamina D adicional a la dieta, tenían 27% menos posibilidades de desarrollar trastornos hipertensivos relacionados con la gestación. Los resultados anteriores fueron respaldados por la Universidad de Baker en 2011, quienes condujeron un estudio similar de 3992 pacientes embarazadas, encontraron asociación de niveles bajos de vitamina D con padecer preeclampsia severa (OR 5.41) ⁸⁻¹¹.

Durante el 2018, la Asociación de Ginecología y Obstetricia de Taiwan, realizó una revisión sistemática y metaanálisis de 25 artículos, acerca de la asociación de ambos niveles de 25-hidroxi vitamina D (25-OHD)(enfoque paramétrico) y deficiencia de 25-OHD (enfoque no paramétrico) con preeclampsia. También, para la parte paramétrica, se utilizó el modelo de curva de características operativas del receptor (ROC). Los resultados que arrojaron según FORESTPLOT fueron que los niveles más bajos de 25-OHD se asociaron significativamente con el riesgo de preeclampsia (P fijo y aleatorio <0,001), además la deficiencia de vitamina D (25-OHD <20 ng /ml) se asoció significativamente con el riesgo de preeclampsia (P fijo <0,0001; P aleatorio $\frac{1}{4}$ 0,0029; fijo OR $\frac{1}{4}$ 1,33; aleatorio OR $\frac{1}{4}$ 1.54). Con base en los resultados de la curva ROC, encontramos 2 cortes de 10.60 y 20.05 ng / ml. Concluyendo que las mujeres con deficiencia de vitamina D en el corte de 20 ng / ml tienen más riesgo de preeclampsia y que la asociación mencionada puede ser específica hasta un 90% con un límite de 10,60 ng / ml. Lo que sugiere necesario tratar la deficiencia de vitamina D durante el embarazo ¹¹⁻¹³⁻²⁶.

La suplementación con vitamina D probablemente aumenta los niveles de 25 (OH) D. Las mujeres suplementadas tenían menos vitamina D deficiencia en 3 grandes cohortes bien controladas (N = 1539), una tendencia similar en una calidad más pobre estudio (n=201) y ninguna diferencia en un estudio con una baja tasa general de suplementación (n= 559). Los ensayos clínicos referentes a la suplementación de vitamina D han mostrado consistentemente éxito en el aumento de los niveles de

25 (OH) D en mujeres embarazadas y neonatos, aunque con dosis variables de 25 (OH) D. Solo se informa un ensayo negativo en la literatura, y la dosis fue de 400 UI¹¹⁻¹⁴⁻¹⁸⁻²²⁻²⁴. Todas las otras dosis fueron más altas, con un rango de 800-1000 UI / día a 100,000-200,000 UI administradas como dosis únicas. A pesar de los aumentos con la suplementación, los niveles de 25 (OH) D se mantuvieron bajos en la mayoría de los estudios²²⁻²⁴.

Un reciente ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo fue llevado a cabo en mujeres embarazadas de Carolina del Sur. Los esquemas de tratamiento fueron 2000 UI VD diariamente más estándar vitaminas prenatales y 4000 UI VD diarias más vitaminas prenatales estándar en comparación con un esquema de placebo que consiste en una píldora de placebo más vitaminas prenatales estándar. El nivel medio de vitamina D medido a las 36 semanas fue de 79 nmol / L para el grupo de control, 105 para el grupo de 2000 UI, y 119 para el grupo de 4000 UI. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$); sin embargo, los niveles fueron más altos que la mayoría de los otros ensayos, incluso en el grupo placebo. Desafortunadamente, casi el 30% de los participantes fueron excluidos del análisis debido a la "mala adherencia"¹⁰⁻²⁴. Aunque la intervención disminuyó la "deficiencia de vitamina D", no se encontraron diferencias en perinatales significativas que pudieran justificar el uso universal de vitamina D en el esquema prenatal¹⁰⁻²³⁻²⁴.

En su informe de 2011, OMS recomendó 600 UI por día de 25 (OH) D para mujeres embarazadas específicamente para apoyar el metabolismo óseo y no más de 4000 UI por día para evitar la hipercalcemia. El ACOG respalda estas recomendaciones y propone 1000-2000 UI por día de 25 (OH) D cuando se identifica una deficiencia ($< 20\text{ng} / \text{ml}$). La ingesta dietética puede ser otra vía para aumentar los niveles de VD. La deficiencia de vitamina D no es tan alta como esperado en países en latitudes más altas (menos exposición al sol) como el norte de Europa, Estados Unidos y Canadá. No hay ensayos clínicos sobre el aumento o deficiencia de vitamina D relacionada con cambios dietéticos⁶⁻¹⁰⁻²⁴.

En un estudio alemán, todas las mujeres embarazadas con hipertensión que asistieron al Hospital Central de Berlín fueron suplementadas con vitamina D dando 4 veces 400,000 UI (10 mg)^{.60} El autor informó que ninguna de las 88 madres que respondieron al tratamiento con vitamina D con la presión arterial reducida desarrolló preeclampsia, mientras que en aquellos sin reacción inicial la

incidencia fue del 44% (14 de 32 mujeres). En ensayos que incluyen un grupo de control, la vitamina D se ha administrado en combinación con otros suplementos dietéticos, más comúnmente calcio. En los primeros estudios publicados en 1937, con tratamiento de vitamina D (450 UI / día) con calcio (168 mg / día) y vitamina A (11,000 UI / d) no se encontró una asociación significativa con el riesgo de preeclampsia. En otro estudio publicado en la revista europea de ginecología y reproducción ²³, 400 mujeres embarazadas fueron asignados aleatoriamente (método no especificado) para recibir vitamina D (1200 UI / d) con calcio (375mg / d) o a un grupo control que no recibió suplementos ^{6,7,22,23}. Después de 8 a 10 semanas de suplementación, la presión de sangre se redujo significativamente en el grupo tratado, y hubo una sugerencia de que una proporción menor de suplementado que las mujeres control desarrollaron preeclampsia (6% en comparación con el 9%) ⁹⁻²³.

El estudio realizado por la Liga de la Salud de las Personas en Londres utilizó un estudio aleatorizado y asignó 2,510 mujeres para recibir una combinación de aceite de bacalao, vitaminas y minerales (que contiene 900 UI de vitamina D y 260 mg de calcio / día, entre otros nutrientes); el grupo control conformado por 2,512 mujeres no recibió ningún tratamiento. Los resultados informaron que el desarrollo de preeclampsia se redujo en un 31% (IC 95% 11% –47%) en mujeres tratadas comparadas con controles ⁵⁻²⁰⁻²¹. Este hallazgo se ha utilizado posteriormente para apoyar las hipótesis que sugieren un efecto beneficioso de calcio y aceite de pescado en preeclampsia ²⁰⁻²¹.

Sin embargo, el pescado y el aceite purificado de vitamina D no pudo demostrar efecto beneficioso sobre el riesgo de preeclampsia. En un caso más reciente de ensayo cuidadosamente diseñado (aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo), los estudios que usaron suplementos de calcio sin vitamina D han arrojado resultados inconsistentes ³⁻⁵⁻²⁰⁻²¹. Resultados de un meta-análisis de la información de seis ensayos aleatorios controlados con placebo sugirió que la suplementación con calcio reduce el riesgo de desarrollar preeclampsia, pero solo en mujeres que tienen una baja ingesta de calcio y un alto riesgo de desarrollar problemas hipertensivos durante el embarazo. El reglamento del metabolismo del calcio es el clásico fisiológico en función de 1,25 (OH) 2D, y la deficiencia secundaria de vitamina D puede resultar de una ingesta inadecuada de calcio en la dieta ²⁰⁻²².

Otros mecanismos subyacentes a la asociación entre los suplementos de calcio y el riesgo de preeclampsia no son bien establecidos, y uno puede especular que aumentó la disponibilidad de 1,25

(OH) 2D puede haber mejorado la inmunidad regulación después de la corrección de calcio inadecuado ingesta, contribuyendo así a los beneficios observados ¹¹⁻¹³⁻²². En contraste con estudios anteriormente mencionados, se han realizado protocolos de casos y controles de 150 embarazos con producto único que desarrollaron preeclampsia en contra de 100 embarazos controles normotensos, y se investigaron los niveles de vitamina D durante el primer trimestre (11-13 semanas de gestación), en busca de asociar las alteraciones de vitamina D con estados hipertensivos; sin embargo, dicho estudio indicó que los niveles séricos de vitamina D no cambian en pacientes que subsecuentemente desarrollen preeclampsia ⁸⁻¹¹⁻¹³.

Explicando la biodisponibilidad y metabolismo de la vitamina D, podemos entender la plausibilidad biológica que tiene este producto con la preeclampsia y trastornos placentarios. La podemos encontrar de dos formas, vitamina D2 y vitamina D3, la forma D3 corresponde al 90% de la forma circulante y corresponde con la forma -activa. La mayor cantidad de D3 deriva de la síntesis cutánea a partir de la exposición solar de 7-dehidrocolesterol, mientras que la forma D2 deriva principalmente de componentes dietéticos (aceites, cereales, leguminosas y huevo), aunque dicha cantidad representa <10% comparada con la síntesis endógena ¹⁰⁻¹¹⁻¹³.

La exposición al sol se mide por una variedad de métodos: latitud, estación, cobertura de la piel con ropa, pigmentación de la piel y etnia. Sin embargo, en todos los estudios, hay más exposición al sol significativamente asociado con el aumento de los niveles de vitamina D. La exposición al sol puede aumentar en mayor cantidad los niveles de vitamina D en comparación con su ingesta. No existen ensayos de exposición solar relacionados con el aumento de los niveles de vitamina D en el embarazo. La forma de vitamina D2 es inactiva y deben pasar el proceso de activación mitocondrial por secuencias mitocondriales para convertirse en calcidiol. La vitamina D viaja unida a la proteína específica de vitamina D, llega al hígado donde es convertida por el sistema mitocondrial CYP24A1 y con ayuda de la 24-A-hidroxilasa en 25 (OH) D, esta forma posteriormente pasa por el sistema renal para convertirse con ayuda de la 1-A hidroxilasa en la forma biológicamente activa, denominada 1,25 dihidroxivitamina D ¹³⁻¹⁴.

La forma activa de la vitamina D juega un papel regulador en el proceso de placentación, de manera regular, llega hasta su receptor de vitamina D (VDR Vitamin D Receptor, figura 1), el cual se expresa

en el trofoblasto y tejido decidual dependiendo de la carga genética y síntesis endógena de vitamina D de la paciente. Cuando existe una disminución de la carga de VDR, el trofoblasto empieza a crecer e invadir de forma desorganizada acompañándose de niveles elevados de gonadotropina coriónica humana; sin embargo, la invasión no se vuelve funcional, pues la desorganización ocasiona que no se alcancen los espacios lacunares de forma correcta, comprometiendo el aporte arterial/oxígeno de la unidad fetoplacentaria¹²⁻¹⁴. El crecimiento poco funcional del trofoblasto, tiene como consecuencia una aceleración en el proceso de apoptosis, por dos razones fundamentales: la primera es la inducción de muerte celular programada por detección del sistema inmunológico ante el proceso de placentación anómalo y la segunda es la falta de aporte nutrimental al trofoblasto invasor. Con estas acciones cae la expresión del factor de crecimiento tipo 3 (TGFB3) y la placenta concluye su formación, pero de manera insuficiente, contribuyendo a la patogenia de la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino⁵⁻⁷⁻¹³.

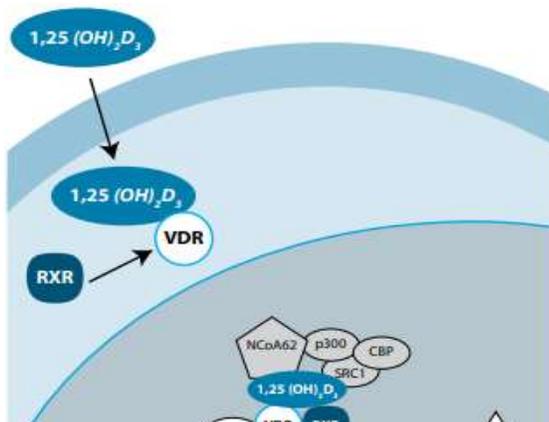


FIG. 1. (A) Complejo transcripcional. **(B)** Represión de transcripción. 1,25(OH)₂ D₃, calcitriol; VDR, receptor de vitamina D; RXR, receptor retinoide X; VDRE, elementos de respuesta de la vitamina D; SRC1, receptor de esteroides coactivador 1; proteínas de interacción con VDR (DRIP), CBP y p300; proteína mediadora de la transcripción de la subunidad 1 de la ARN polimerasa, MED1; NCoA62, coactivador del receptor nuclear 62; SERCA2a, bomba calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico 2^a. Nrf2 factor nuclear eritroide 2

En embarazos regulares, encontramos concentraciones circulantes de 1,25 (OH) 2D son elevados desde el primer trimestre. Aparece un aumento progresivo durante la gestación y en el tercer trimestre 1,25 (OH) 2D aumenta más de dos veces en comparación con los niveles posparto o el grupo control que corresponde a las mujeres no embarazadas. La producción local de 1,25 (OH) 2D puede ser especialmente importante para el aumento en las etapas más tempranas del embarazo, se ha observado como la actividad de la 1-hidroxilasa en la decidua y placenta es más alta los primeros dos trimestres. Esta activación local de vitamina D se ha sugerido que influye en la implantación, en parte a través de los efectos inmunomoduladores de 1,25 (OH) 2D y en parte por la regulación de genes diana asociados con implantación. Los efectos sobre la implantación podrían explicar el aumento temprano en

los niveles 2D de 1,25 (OH), ya que la demanda para cumplir con los mayores requisitos de calcio para la mineralización del esqueleto fetal solo debería aumentar en el embarazo tardío⁷⁻⁸⁻¹¹⁻²⁶.

En comparación con los embarazos normales, la preeclampsia es caracterizada por cambios marcados en la vitamina D y el metabolismo del calcio. La excreción urinaria de calcio se reduce, y la hipocalciuria incluso ha sido sugerida como herramienta de diagnóstico para la detección de preeclampsia, sin obtener resultados alentadores en los ensayos de pruebas diagnósticas. Se ha propuesto la hipocalciuria es consecuencia de la disminución de la eficiencia de la absorción intestinal de calcio, causada por bajos niveles de 1,25 (OH) circulante⁹⁻¹¹⁻²⁶.

Existe una reducción bien informada en los niveles de 1,25 (OH) 2D circulantes en pacientes preeclámpicas en comparación con embarazadas normotensas o con hipertensión crónica controles²¹⁻²²⁻²⁷, que pueden deberse a una perturbación en la hidroxilación local 1 dentro de la placenta. Esta proposición está respaldada por evidencia de una reducción de la actividad de 1-hidroxilasa en placentas obtenidas de mujeres que sufren de preeclampsia con o sin datos de severidad.

Hasta la fecha, hay información insuficiente sobre la actividad de 1-hidroxilasa o niveles de 1,25 (OH) 2D de mujeres preeclámpicas antes del inicio de la enfermedad para confirmar esta hipótesis¹⁵⁻²⁴⁻²⁶.

La inmunología reproductiva tiene la convicción de que el embarazo es un tipo de trasplante llamado semi-aloinjerto. La tolerancia inmunológica inducida por las células NK impide el rechazo de este trasplante. En un embarazo exitoso, el sistema inmunológico no consiste solamente en lograr que la cavidad endometrial no rechace el embrión, sino que también protege al sistema de la gestación de futuros agresores; se secretan factores adhesivos y angiogénicos que permiten continuar el embarazo⁴⁻¹³⁻¹⁵.

Otros factores inmunológicos íntimamente relacionados son el balance hormonal; tomando como ejemplo la relación estrógeno/progesterona, regulada con el equilibrio entre los linfocitos CD4+ colaboradores, que se encargan de señalar y permitir el paso del trofoblasto al tejido endotelial¹³⁻¹⁵.

Las células T reguladoras (T reg) están involucradas en la fisiología del embarazo ¹⁵. Las T regs (CD4⁺ y CD25⁺) juegan un papel fundamental en la modulación placentaria. La proliferación y diferenciación de estos linfocitos están controlados por el gen forkhead box P3 (FOXP3) ⁵⁻⁷⁻¹³. La expresión de FOXP3 actúa estimulando el factor de crecimiento beta (TGF- β). Aparte de TGF- β , este gen se ve afectado por la vitamina D3. Por lo tanto, el receptor de vitamina D (VDR) será otro gen involucrado en preeclampsia y otras complicaciones del embarazo ³⁻¹¹⁻¹⁵.

Parece que la deficiencia de vitamina D resulta en una baja regulación de las células Treg, teniendo como consecuencia fallo en la señalización epitelio-linfocito ⁹⁻¹⁴⁻²². Como conclusión, en estudios recientes, no hubo diferencia en el cambio de los niveles 2D de suero materno 1,25 (OH) entre las mujeres preeclámpicas y el grupo control de mujeres embarazadas sin enfermedad, los autores sugirieron que las diferencias en las determinaciones de 1,25 (OH) 2D, que se observa comúnmente en la preeclampsia, puede ser un fenómeno secundario al daño renal inducido por la enfermedad en lugar de un fenómeno primario ⁹⁻¹³⁻²⁴. Sin embargo, los niveles de 1,25 (OH) 2D en este estudio también fue comparable entre los grupos en el tercer trimestre (es decir, después del inicio de la enfermedad), lo que sugiere que los niveles séricos de 1,25 (OH) 2D pueden no haber reflejado adecuadamente la hidroxilación local. Una observación interesante que puede sugerir una asociación entre la vitamina D y la preeclampsia son los aumentos en los niveles de 1,25 (OH) 2D que acompaña el tratamiento con sulfato de magnesio en un ensayo en pacientes con preeclampsia ¹¹⁻²¹⁻²⁴.

La terapia con sulfato de magnesio es ampliamente utilizada para el tratamiento de convulsiones en el manejo de la preeclampsia, y podría especularse que los aumentos observados en 1,25 (OH) 2D podrían contribuir o explicar la mejora en los síntomas ⁹⁻¹¹⁻²⁶.

Tratando de encontrar significancia clínica y futuras referencias, se plantea que si las perturbaciones en el metabolismo placentario de la vitamina D, como la disminución en su síntesis y la expresión de su receptor VDR realmente contribuyen a la patología del estado hipertensivo y restricción del crecimiento, esos estados podrían ser prevenidos con la implementación de suplementos de vitamina D dentro del embarazo, plantear pruebas de tamizaje dentro del control prenatal para hipovitaminosis D o bien; diseñar un modelo de predicción de preeclampsia en base los niveles séricos de 25 OH D

de la paciente o incluso añadir a los algoritmos de predicción ya existentes. La eficacia de dicha suplementación obviamente debería ser evaluada en estudios metodológicos más robustos, pero debería ser prometedor, ya que existen pocos elementos que nos permiten mejorar directamente el proceso de placentación, lo cual se cree, es la base de la patología hipertensiva de la gestante⁹⁻¹¹⁻²⁶.

La Vitamina D y su receptor son activos en la placenta humana y la modulación inmunológica, lo que sugiere un papel causal de la deficiencia de vitamina D y preeclampsia. Esta hipótesis ha sido apoyada por numerosos estudios de cohorte de mujeres expuestas y no expuestas a suplementos de vitamina D mencionados anteriormente, tomando como ejemplo un ensayo clínico controlado de vitamina D suplementos y un ECA de suplementos de aceite de pescado; aquellas mujeres expuestas a VD desarrolló menos preeclampsia¹⁻⁵⁻⁶⁻²⁰.

La hipertensión en el embarazo es más común en invierno o en las estaciones lluviosas cuando la deficiencia de VD también es mayor, los niveles más altos de VD se han asociado constantemente con una menor incidencia de preeclampsia y valores bajos de presión arterial cuando se mide en el momento del diagnóstico o el parto^{3,8,22}. Por lo tanto, varios grupos han tratado de determinar los niveles de 25 (OH) D medidos antes del diagnóstico de preeclampsia están asociados con el diagnóstico final del estado hipertensivo²².

Los resultados de estos estudios de control de casos en su mayoría son mixtos. Probablemente hay varias razones por esta inconsistencia: tamaños de muestra pequeños que conducen a una potencia insuficiente, diferentes grupos de control (algunos estudios excluidos "embarazos complicados"), heterogeneidad racial / étnica y socioeconómica de poblaciones estudiadas, diferentes métodos para medir la concentración de 25 (OH) D hidroxivitamina, diferentes puntos de corte para la deficiencia de vitamina D y variables de confusión atribuible a la ingesta dietética y exposición solar variable.

En general, los resultados sugieren que los niveles de 25 (OH) D a principios el embarazo puede estar asociado con preeclampsia posterior solo en subgrupos específicos: mujeres con niveles muy bajos de 25 (OH) D (<13.2 ng / L) o mujeres afroamericanas³⁻⁴⁻²².

La evidencia mostrada sugiere que la vitamina D puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de la preeclampsia y que en teoría una adecuada ingesta y el estado durante el embarazo contribuirían a la prevención y el manejo de esta grave afección. Esta hipótesis se basa en un vínculo inmunológico entre el sistema hormonal de vitamina D y la preeclampsia, posiblemente actuando a través de la regulación del equilibrio entre respuestas de citocinas de tipo Th1 y Th2 durante el embarazo, las cuales tienen la función de regular los procesos inflamatorios y de neovascularización²⁻⁶⁻⁸.

Como se revisó anteriormente, la evidencia que sugiere una asociación entre la vitamina D y la preeclampsia proviene de muchas líneas de investigación que van desde correlaciones y experimentos in vitro con observaciones clínicas y algunos estudios de intervención relacionados en pacientes preeclámpicas. Sin embargo, hasta la fecha, no existen ensayos clínicos bien controlados, y la hipótesis actual se basa principalmente sobre ideas que todavía están bajo actividad de investigación. Por ejemplo, gran parte de la evidencia se basan los efectos de 1,25 (OH) 2D en el sistema inmunológico en experimentos in vitro y los efectos in vivo, que incluso puede ser específico de un órgano y deben aclararse²⁵⁻²⁶.

Además, existe un fuerte apoyo a la idea de que la inadaptación inmune contribuye a la etiología de preeclampsia, pero los procesos patogénicos exactos y la posibilidad de varios subtipos de preeclampsia no han sido establecidos¹⁸.

Recientemente, el paradigma Th1 / Th2 ha sido criticado, y es evidente que el original la hipótesis es una gran simplificación de lo subyacente procesos inmunológicos¹⁷⁻¹⁸.

Una de las preguntas importantes sin respuesta relevantes a la hipótesis actual es la falta de acuerdo sobre los niveles óptimos de 25 (OH) D o de ingesta de vitamina D para personas sanas que carecen de una exposición adecuada a la luz del sol, esto también para las mujeres embarazadas, para quienes la recomendación actual en los Estados Unidos es 200 IU/d, mientras que en Gran Bretaña y Latinoamérica no hay recomendación^{1-2-5,19-21}.

La deficiencia de D en sí misma presenta un dilema, como el citado bajo los límites para el suero "normal" 25 (OH) D varían entre 5 y 45 nmol/L. Para la prevención de la osteoporosis, por ejemplo, un grupo de expertos internacionales ha sugerido recientemente que los niveles de 25 (OH) D deben exceder 72 nmol / L. Donde la producción de vitamina D inducida por el sol es limitada, la dieta requerida para alcanzar estos niveles será de 1000 UI / d o superior ¹⁸⁻¹⁹.

Además, se ha sugerido que los niveles de 25 (OH) D necesarios para una regulación inmune óptima puede ser mayor que los necesarios para la regulación del metabolismo del calcio. Por lo tanto, los efectos beneficiosos de la vitamina D sobre el riesgo de preeclampsia pueden requerir más vitamina D de lo que se necesita para asegurar normocalcemia ósea fetal ¹⁸⁻¹⁹.

Se requiere de la investigación básica y ensayos clínicos para dilucidar el papel de la ingesta de vitamina D y el estado en la prevención o tratamiento de preeclampsia. Existe una necesidad para ensayos clínicos bien controlados con vitamina D, en el que la profilaxis debe administrarse preferiblemente en combinación con calcio suplementario (o estandarizada ingesta dietética adecuada). Sin embargo, los esfuerzos inmediatos para minimizar el riesgo de deficiencia de vitamina D en embarazadas las mujeres son aún más urgentes. Dado nuestro conocimiento actual sobre los importantes a corto y largo plazo efectos sobre la salud de la vitamina D. Es indiscutible que prevenir la hipovitaminosis D durante el embarazo proporcionar beneficios de por vida tanto a la madre como a ella niño en desarrollo ^{1-3,19}.

Durante el lapso del protocolo se pretende determinar la incidencia de hipovitaminosis D en aquellas pacientes que desarrollaron preeclampsia severa, de acuerdo a los criterios de la ACOG marcados anteriormente, usando la técnica de serología por cromatografía, que ha sido la más exacta para realizar el diagnóstico laboratorial; con el fin de tener una base de datos en las características de la población local Sinaloense, ya que se carecen de estudios al respecto; además de otorgar una base para estudios metodológicos más exactos que puedan apoyar la suplementación con calcio o vitamina D ²²⁻²⁵⁻²⁶.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con preeclampsia severa y embarazo único a término?

V. JUSTIFICACIÓN

El espectro de la enfermedad hipertensiva del embarazo continúa siendo de las primeras causas de muerte materno-fetal a nivel mundial, incluido nuestro país, sólo siendo rebasado en algunas fuentes estadísticas por la hemorragia obstétrica. En América Latina representa hasta el 26% de las muertes maternas, no se dispone con una magnitud exacta a nivel nacional o local, pero se estima que puede ser de hasta el 16% de los casos.

Con el paso de los años, se han investigado las causas fisiopatológicas y el origen de los trastornos hipertensivos, encontrando numerosas teorías acerca de la génesis vasoconstrictiva y el aumento del tono simpático en las pacientes embarazadas con más de 20 semanas de gestación o algún factor de riesgo asociado para padecer la enfermedad.

Los estudios de los últimos 20 años, se han enfocado a primeramente a detectar aquellas sustancias responsables de activar las vías hipertensivas, los cambios en la sensibilidad de los receptores, anomalías de placentación con su respectiva inmunología, así como tratamientos eficaces para las crisis hipertensivas, medidas para reducir la morbi-mortalidad materna fetal, seguimiento en hospitalización y el tiempo de interrupción del embarazo, lo que ha contribuido a seguir la capacitación médica y así evitar los altos índices de mortalidad o espectros de severidad a los que puede llegar la preeclampsia.

En algunos protocolos hospitalarios, se han implementado elementos que sirven como predictores tempranos para el desarrollo de preeclampsia, utilizando serología, pruebas cuantitativas renales o marcadores ultrasonográficos; sin embargo, su sensibilidad y especificidad es controversial, la relación costo-beneficio no ha sido evaluada, además de que los materiales necesarios para su aplicación no están al alcance de todos los servicios y no excluye la necesidad de personal especializado para realizarlos adecuadamente, lo que ha sido una limitante importante para implementarlos de forma generalizada en las guías de práctica clínica nacionales e internacionales.

Así como los marcadores tempranos, existen elementos de profilaxis, que aplicados de forma oportuna, pueden ayudar a disminuir el porcentaje de padecer la enfermedad en aquellas mujeres con riesgo elevado, ejemplo de ello es la suplementación con calcio, zinc y la administración de dosis bajas de aspirina en aquellas pacientes con perfil adecuado para su consumo.

Se ha estudiado la deficiencia de vitamina D como posible factor de riesgo para padecer la enfermedad, pero los estudios existentes al respecto a nivel nacional son escasos y demasiado heterogéneos, la mayoría se limita a marcar la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes embarazadas, sin asociarlas directamente o un trastorno hipertensivo o bien, se pretende estudiar su asociación a numerosas variables como otras enfermedades crónicas que alteran el metabolismo de la vitamina D, lo cual puede ser un factor de confusión al momento de llegar a las conclusiones del estudio. El objetivo de la siguiente investigación es determinar la incidencia de deficiencia de vitamina D en aquellas pacientes diagnosticadas con preeclampsia severa, estimar su impacto, esclarecer la base fisiopatológica que la une a la génesis de la hipertensión arterial, y poder servir de referencia para estudios más amplios y completos que puedan sugerir su uso como suplemento general durante el control prenatal en caso de encontrar una asociación significativa.

VI. HIPÓTESIS

La frecuencia de hipovitaminosis D en pacientes embarazadas con preeclampsia severa y embarazo único a término será mayor en la muestra estudiada. Es decir, que la frecuencia será mayor en la población gestante con trastorno hipertensivo que en la paciente normotensa.

VII. OBJETIVOS

7.1 Objetivo General:

Determinar la frecuencia de hipovitaminosis D en pacientes con preeclampsia con datos de severidad y embarazo a término con producto único vivo.

7.2 Objetivos Específicos:

7.2.1. Calcular el rango de edad, el índice de masa corporal y más común de pacientes embarazadas con hipovitaminosis D en nuestra población.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio de casos y controles, con taxonomía de ser un estudio prospectivo transversal, observacional y descriptivo. Se describió como “casos”: pacientes con trastorno hipertensivo de preeclampsia severa y embarazo único a término sin enfermedades crónicas adyacentes, y se describió como “control”: pacientes normotensas con embarazo único a término, sin comorbilidades adicionales.

8.2 Universo del estudio

Fueron todas aquellas pacientes que acudan al servicio de tococirugía o consulta externa de ginecología y obstetricia del Hospital Civil de Culiacán, con el diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo y contaron con los criterios de inclusión comentados en la investigación.

8.3 Lugar de realización

En las instalaciones del Hospital Civil de Culiacán, donde se encontraron pacientes con los diagnósticos previamente comentados, que incluyen las áreas de tococirugía, consulta externa, pabellón de gineco-cirugía, pabellón de maternidad, quirófanos y terapia intensiva.

8.4 Periodo de realización

Fecha de inicio: 01 enero del 2022

Fecha de término: 01 Enero del 2023

8.5 Criterios de inclusión

- Pacientes de 18 a 45 años
- Embarazo con edad gestacional igual o superior a 37 semanas, datados por fecha de última regla confiable o traspolado menor a las 22 semanas de gestación.
- Pacientes con embarazo con producto único
- Paciente con diagnóstico de trastorno hipertensivo del embarazo de acuerdo a la ACOG 2019 y Guías de práctica clínica CENETEC 2019.
- Acepten y firmen consentimiento informado.

8.6 Criterios de exclusión

- Pacientes con embarazo pretérmino.
- Paciente con embarazo mediante técnicas de reproducción asistida.
- Paciente con enfermedad renal o dermatosis previas.
- Paciente con antecedente de hipertensión arterial sistémica previa a gestación, hipotiroidismo, diabetes mellitus, diabetes gestacional, lupus o síndrome antifosfolípidos.

8.7 Criterios de eliminación

- Revocación de consentimiento firmado
- Pacientes que no se realicen determinación sérica de vitamina D.

8.8 Análisis estadístico propuesto

Se determinarán las medidas de estadística descriptiva, con el uso de medidas de tendencia central de cada variable. Se calculará la incidencia como el número de casos con hipovitaminosis D entre el total de pacientes en el estudio.

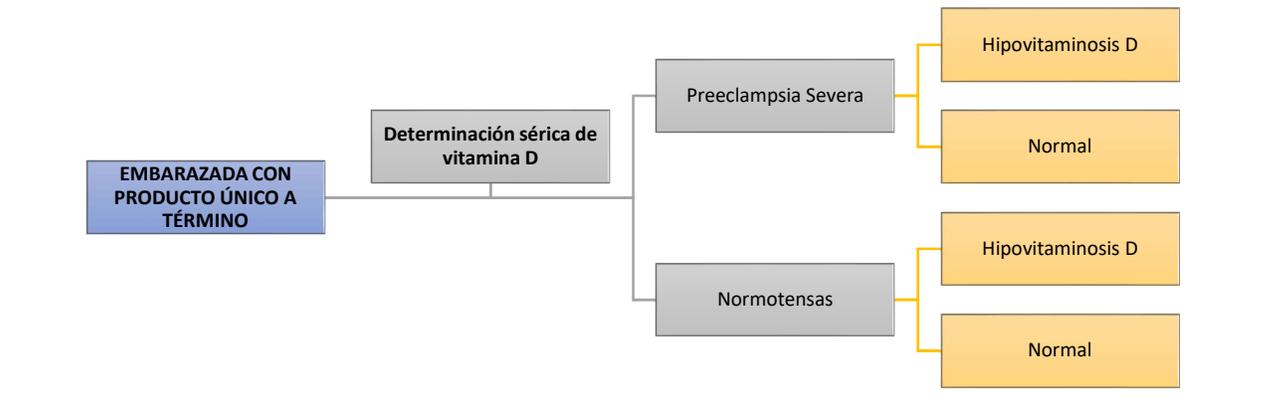
8.9 Cálculo del tamaño de muestra

Se calcula una muestra de 60 pacientes de un total estimado de 130 pacientes, con un intervalo de confianza del 95% para estimar la incidencia de hipovitaminosis D en preeclampsia severa. Se supone una prevalencia del 70% y un error del 5%. Se utilizó la prueba exacta de Fisher. Y la frecuencia se calcula como número de casos con hipovitaminosis D entre total de pacientes en el estudio.

8.10 Descripción general del estudio

- Captación de pacientes: Se incluyó todos los pacientes que acudan a los servicios de ginecología y obstetricia, que cumplan con los criterios de inclusión previamente descritos, en el Hospital Civil de Culiacán, durante el tiempo delimitado del estudio.
- Recolección de datos: Una vez captado el número necesario de pacientes, se procedió a la lectura y firma de consentimiento informado más periodo de resolución de dudas por parte de las pacientes. Se realizó y recopilación historia clínica completa, datos demográficos (sexo, peso, edad, lugar de origen), fecha de ingreso o diagnóstico de enfermedad hipertensiva.
- Maniobras de intervención: Toma de muestra de sangre venosa por venopunción de 1-10ml con depósito tubos de recolección de muestra con gel activador Z (tapón amarillo), más análisis para determinación de vitamina D.
- Momento y frecuencia de las mediciones: Se realizó una medición de vitamina D (metabolito 25 hidroxivitamina D) en sangre a todas aquellas pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa. Durante la vigilancia hospitalaria de la paciente gestante, consulta externa o puerperio se tomará una nueva muestra a quienes tenían diagnóstico previo de trastorno hipertensivo sin datos de severidad y desarrollaron preeclampsia severa.
- Reporte y recolección de datos: Con los datos establecidos, se procederá a su captura en el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) y se organizarán los datos, estimando las medidas de tendencia central, porcentajes, frecuencias y tablas necesarias para su

presentación dentro del estudio. Se redactaron las conclusiones del estudio una vez obtenido el análisis.



Flujograma. Deficiencia de vitamina D y embarazo único a término en pacientes con preeclampsia severa.

8.11 Definición de variables

| VARIABLE | DEFINICIÓN OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE | INSTRUMENTO DE MEDICIÓN | ESCALA DE MEDICIÓN |
|--------------------------|---|-------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Hipertensión Gestacional | Tensión arterial igual o mayor a 140/90, que aparece por primera vez en el embarazo, después de la semana 20, en ausencia de proteinuria igual o mayor a 300mg/24 horas. | Cuantitativa | Criterios ACOG 2019 + GPC 2019 | - |
| Preeclampsia | Tensión arterial igual o mayor a 140/90, que aparece por primera vez en el embarazo, después de la semana 20, en presencia de proteinuria igual o mayor a 300mg/24 horas. | Cuantitativa | Criterios ACOG 2019 + GPC 2019 | - |
| Preeclampsia severa | Paciente con embarazo superior a 20 semanas de gestación, con presencia de | Cuantitativa | Criterios ACOG 2019 + GPC 2019 | -TA >160/110 |

| | | | | |
|-----------|--|-------------|--------------------------------|---|
| | cualquier dato clínico o laboratorial de severidad, independientemente del nivel de proteinuria. | | | <ul style="list-style-type: none"> -AST/ALT >70 -Plaquetas <100,00 -Creatinina >1.1 -Cefalea -Acufenos -Fosfenos -Epigastralgia -Sufrimiento fetal |
| Puerperio | Periodo de involución y regresión al estado pregrávido, que inicia inmediatamente posterior al alumbramiento y abarca hasta las 6 semanas posteriores. | Cualitativa | Criterios ACOG 2019 + GPC 2019 | <ul style="list-style-type: none"> -Inmediato: Primeras 24 horas -Mediato: 25 horas a 7 días -Tardío: 8 días a 6 semanas. |

| | | | | |
|--------------------|--|--------------|---|---|
| Hipovitaminosis D | Grado variable de deficiencia de los niveles plasmáticos de 25(OH) D3 | Cuantitativa | Asociación Americana de Endocrinología (AACE) | -Suficiente: 30 ng/ml -Insuficiente: 20-20.9 ng/ml -Deficiente: <19.9 ng/ml |
| Embarazo a término | Pacientes con edad gestacional igual o superior a 37 semanas, calculadas con método confiable. | Cualitativa | Criterios ACOG 2019 + GPC 2019 | -Presente o ausente. |
| Fototipo | Capacidad de la piel para asimilar la radiación solar y su respuesta a la luz UV. | Cualitativa | Fototipo de Fitzpatrick | -Tipo 1, Tipo 2, Tipo 3, Tipo 4, Tipo 5, Tipo 6. |

8.12 Estandarización de los instrumentos de medición

Se tomará la muestra de sangre materna para realizar las mediciones bajo las circunstancias descritas en materiales y métodos. Las muestras serán procesadas inmediatamente o se almacenarán a -70 a -80 °C hasta su análisis. Las concentraciones plasmáticas maternas de 25(OH) D3 se cuantificarán

por el método de cromatografía líquida de alta resolución con el uso de dispositivos marca BioRAD según los protocolos del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (NCCLS) que sigue la certificación del Hospital Civil de Culiacán. El límite de detección es de 5 ng/dL, y el coeficiente de variación entre muestras es menor al 4,5%. Se seguirán las recomendaciones de la Asociación Americana de Endocrinología (2018) , clasificando los niveles plasmáticos de 25 (OH)D3 en 3 grupos principales: suficientes a partir de 30 ng/mL, insuficientes entre 20-20,9 ng/ML y deficientes por debajo de 20 ng/mL.

IX. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

El siguiente protocolo de investigación, no cuenta con conflicto de intereses de origen financiero. Se especifica el origen de insumos, personal participante e infraestructura de la siguiente manera.

CAPITAL HUMANO E INFRAESTRUCTURA. Compromete a personal del Hospital Civil de Culiacán, incluyendo médicos internos, residentes y adscritos de Gineco-obstetricia, técnicos-licenciados en enfermería, trabajadores sociales y químicos fármaco biólogos laborando en nuestra institución. El estudio se llevará a cabo de las instalaciones de urgencias, tococirugía y consulta externa. No recibirán remuneración económica adicional, debido a que los elementos necesarios para la realización del estudio, no sale de los estándares regulares para la atención de la paciente.

CAPITAL FINANCIERO, RECURSOS MATERIALES E INFRAESTRUCTURA. La prueba de determinación de vitamina D en sangre, será cubierta inicialmente por la paciente, dicha condición tendrá como regalía la compensación de 4 consultas dentro del puerperio, equivalentes con el costo inicial de la prueba, de esta forma no se generará costo adicional al manejo clínico-terapéutico de la paciente con trastorno hipertensivo.

X. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 60 paciente con embarazo a término, las cuales fueron divididas en 2 grupos: 30 pacientes embarazadas normotensas fueron asignadas al grupo control y 30 pacientes embarazadas con preeclampsia severa fueron asignadas al grupo de casos. En lo que respecta al promedio de edad no se encontraron diferencias entre los grupos de estudio (25.8 vs 25.6 años; $p=0.917$). Ambos grupos presentaron características clínicas y epidemiológicas similares, a excepción del índice de masa corporal, donde se encontraba un aumento discreto en el grupo de preeclampsia, con diferencia estadísticamente significativas entre los grupos ($p= 0.035$) (Fig. 1); El 74% de las pacientes resolvieron su embarazo vía operación cesárea (Tabla 1). En lo que respecta a los antecedentes obstétricos como número de gestas, paridad, número de cesáreas y abortos fueron similares entre los grupos solo encontrándose diferencias en la edad gestacional, con una media de 39.03 semanas de gestación en el grupo control (DE 1.098) y 38.2 semanas de gestación en el grupo caso (DE 1.358) ($p= 0.016$) Las parejas sexuales para cada grupo de estudio fueron de 1.83 y 1.90 respectivamente, sin diferencias significativas ($p=0.821$). (Tabla 1).

Tabla 1. Características Generales y Obstétricas por grupo de estudio.

| VARIABLE | NORMOTENSAS | PREECLAMPSIA SEVERA | VALOR P |
|-----------------|--------------------|----------------------------|----------------|
| EDAD | 25.8 (DE: 6.55) | 25.6 (DE: 5.77) | 0.917 |

| | | | |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| IMC | 25.37 (DE: 2.251) | 27.00 (DE: 3.464) | 0.035 |
| GESTAS | 1.77 (DE: 0.893) | 1.77 (DE: 1.165) | 1.000 |
| PARAS | 0.53 (DE: 0.937) | 0.67 (DE: 1.061) | 0.608 |
| CESAREAS | 1.13 (DE: 0.860) | 0.93 (DE: 0.70) | 0.338 |
| ABORTOS | 0.13 (DE: 0.346) | 0.20 (DE: 0.407) | 0.497 |
| SEMANAS DE GESTACIÓN | 39.03 (DE: 1.098) | 1.83 (DE:1.117) | 0.016 |
| PAREJAS SEXUALES | 1.83 (DE: 1.117) | 1.90 (DE: 1.155) | 0.821 |

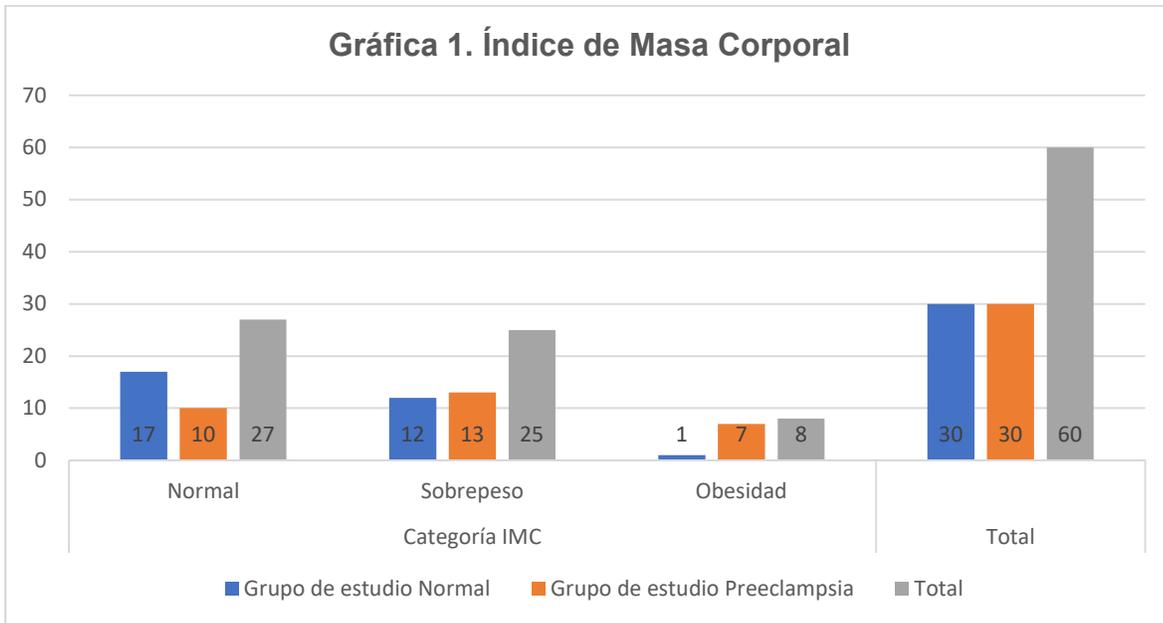
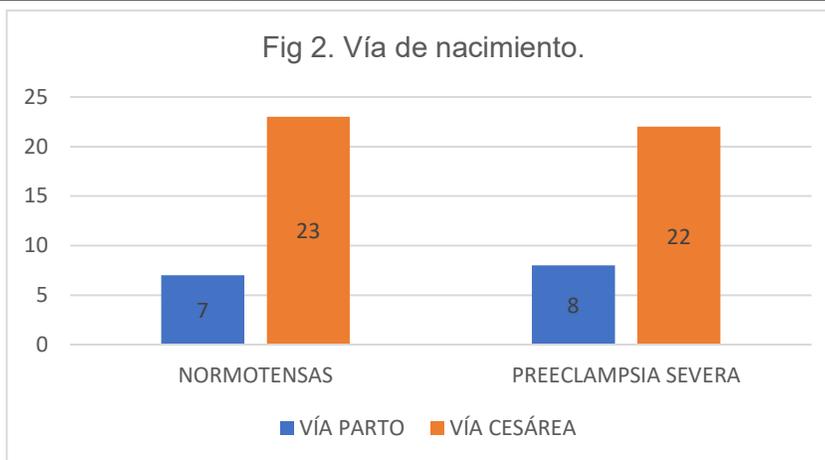


Figura 1. Comparación de IMC de pacientes normotensas y con preeclampsia. Se observa un ligero aumento del estado hipertensivo en población con IMC alterado.

La vía de nacimiento para el grupo control, fue de una frecuencia de 7 partos vía vaginales y 23 operaciones cesáreas, en contraste con el grupo control con 8 partos vía vaginal y 23 operaciones cesáreas, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0.766$) (Tabla 2) (Fig. 2). No se registró antecedente de preeclampsia previa en pacientes normotensas, mientras que en el grupo caso se registró el antecedente de la historia clínica en tres de las pacientes. (Tabla 2) (Fig. 3).

Tabla 2. Frecuencia y vía de nacimientos en los grupos de estudio

| VARIABLE | NORMOTENSAS | PREECLAMPSIA SEVERA | VALOR P |
|---------------------|-------------|---------------------|---------|
| VÍA PARTO | 7 | 8 | 0.766 |
| VÍA CESÁREA | 23 | 22 | |
| PREECLAMPSIA PREVIA | 0 | 3 | 0.076 |



Fig, 2 Vía de nacimiento por grupo de estudio

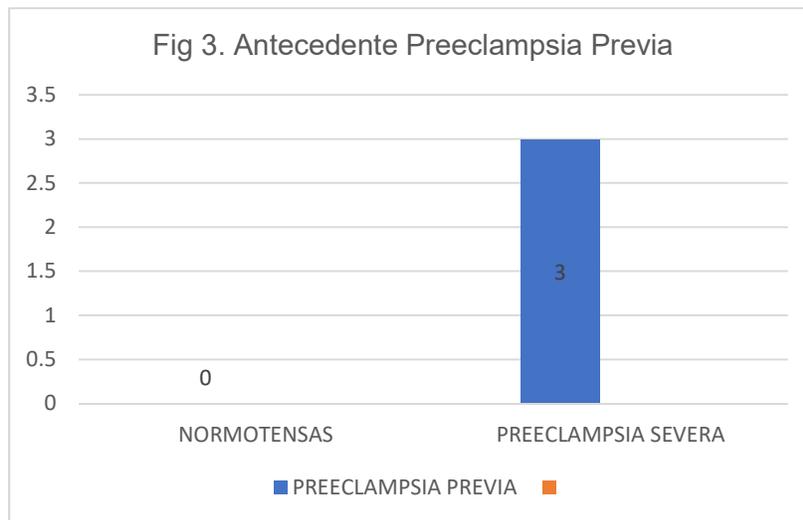


Fig. 3. Antecedente de preeclampsia en embarazo previo por grupo de estudio

Dentro de las características del grupo control, se describen los datos clínicos y laboratoriales empleados para clasificar la enfermedad hipertensiva del embarazo como “severa”. El criterio con mayor frecuencia registrado fue la elevación de la presión arterial (>160/110mmHg), presente en 27 pacientes de la muestra, continuando con los datos de vasoespasmo y daño a sistema nervioso central en 4 pacientes, daño renal evidenciado por creatinuria en 1 paciente, daño hepático demostrado por transaminasemia en 3 ocasiones y daño fetal catalogado por restricción del crecimiento intrauterino o pruebas de bienestar fetal alteradas en 4 pacientes (Tabla 3) (Fig. 4).

Tabla 3. Frecuencia de datos de severidad en grupo caso

| DATO DE SEVERIDAD | FRECUENCIA |
|-------------------|------------|
| TENSION ARTERIAL | 29 |
| HEMATOLÓGICO | 1 |
| RENAL | 1 |
| HEPÁTICO | 3 |
| SNC | 4 |
| FETAL | 4 |

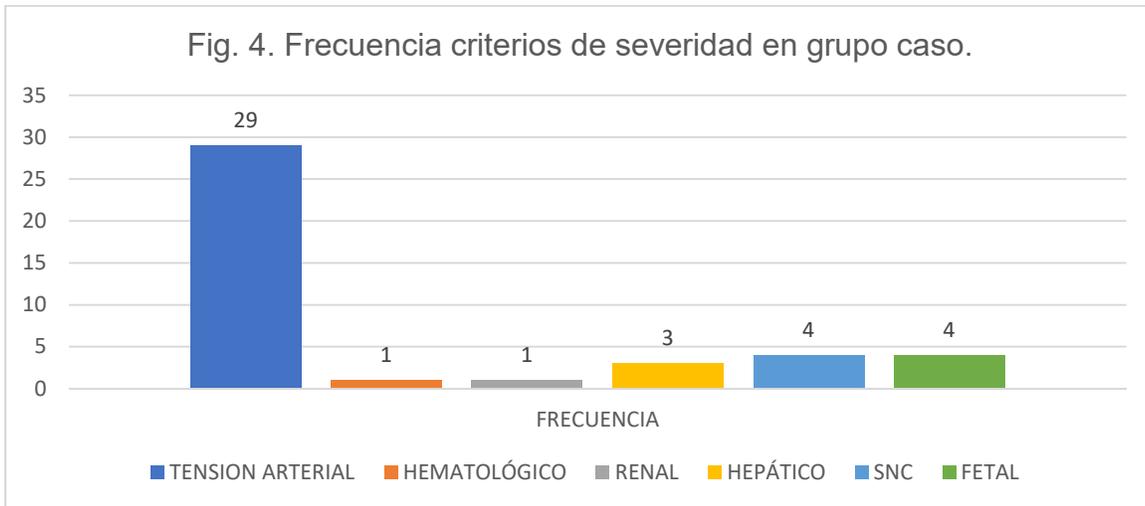


Fig. 4. Frecuencia de los criterios de severidad en el grupo con preeclampsia severa.

Todas las pacientes del grupo caso fueron protocolizadas, y se realizó recolección de proteína de orina, en búsqueda de proteinuria mayor a 300 mg en 24 horas, encontrándose presente en 26 de las 30 pacientes con preeclampsia (Fig. 5).

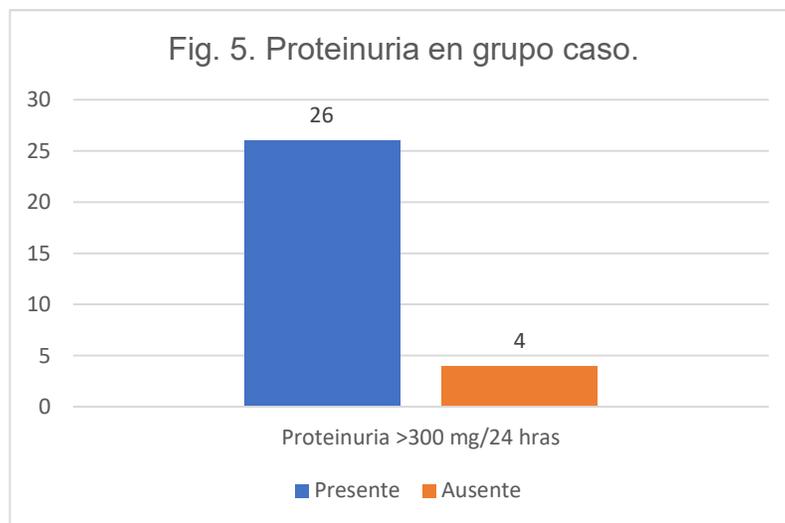


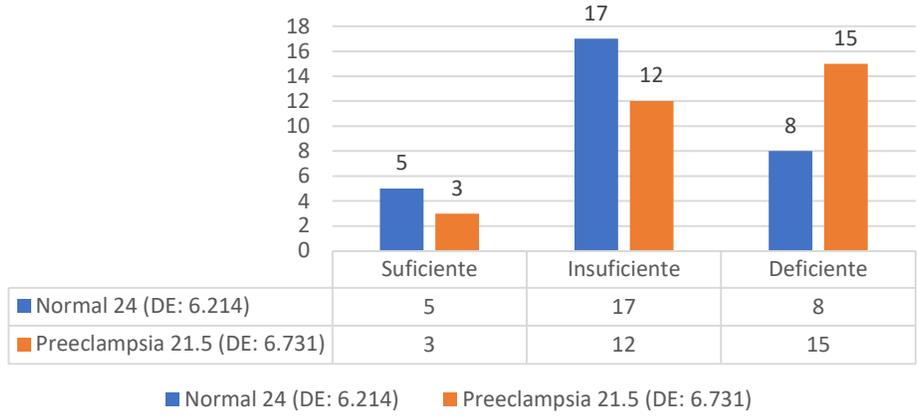
Fig. 5 Frecuencia de Proteinuria en las pacientes con preeclampsia severa

Se analizó el estado serológico de 25-hidroxivitamina D en pacientes del grupo control y caso; se logró evidenciar en el grupo control un valor de vitamina D de 24 ng/ml (DE: 6.214), y en el grupo caso un valor de 21.5 ng/ml (DE: 6.731) (Tabla 5). Se presentó un total de 27 pacientes con estado de hipovitaminosis en el grupo caso (12 con estado de insuficiencia y 15 con deficiencia), y 25 pacientes con hipovitaminosis en el grupo control (17 con estado de insuficiencia y 8 con deficiencia), concluyendo que no existen diferencias significativas en la deficiencia de vitamina D (valor p =0.153) (Tabla 4) (Gráfica 6).

Tabla 4. Valores de vitamina D entre los grupos y frecuencia de grados de hipovitaminosis.

| | Valor vitamina D ng/ml | Suficiente | Insuficiente | Deficiente | Valor P |
|---------------------|---|-------------------|---------------------|-------------------|----------------|
| Normal | 24 (DE: 6.214) | 5 | 17 | 8 | 0.153 |
| Preeclampsia | 21.5 (DE: 6.731) | 3 | 12 | 15 | |

Fig. 6. Valores y estado de vitaminosis D.



XI. DISCUSIÓN

Durante la realización de este proyecto, se propuso como abordaje principal, la hipovitaminosis D como probable relación con estados hipertensivos del embarazo, especialmente con la condición de preeclampsia severa, debido a que dicha deficiencia ha sido estudiada previamente en anomalías de trastornos placentarios, patologías obstétricas como restricción de crecimiento intrauterino y diabetes gestacional, las cuales tienen como raíz fisiopatológica, el daño endotelial y consecuente elevación de la presión arterial.

La mayoría de los estudios previamente realizados, tenían como características, que determinaban la serología de vitamina D en pacientes independientemente de sus diagnósticos adicionales, los cuales podría representar confusión al momento de poder determinar la frecuencia pura de hipovitaminosis D asociada a preeclampsia severa; por lo cual sólo incluimos en el estudio pacientes sin comorbilidades adicionales.

La determinación serológica de vitamina D, no se realiza de manera rutinaria dentro del control prenatal, y sus valores dependen del estado nutricional basal de la paciente y la exposición solar, y no ha sido estandarizada su suplementación en estados obstétricos, por lo cual la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes embarazadas no ha sido previamente esclarecida, sin embargo, en estudios comentados previamente ⁽¹⁻²⁾, se determina similar a la población general.

De acuerdo con nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas entre la frecuencia de deficiencia/insuficiencia de vitamina D entre pacientes normotensas y pacientes con preeclampsia severa. Ambos grupos con variables similares, considerándose grupos homogéneos. Nuestros resultados difirieron de las publicaciones previamente citadas, en cuales se determinaba mayor prevalencia de hipovitaminosis en pacientes con estados hipertensivos.

Se sabe que es un tema controversial, ya que hay estudios que sí avalan dichos cambios; sin embargo, en nuestro estudio, al ser clínicamente irrelevantes, no se ve alterada la calidad de vida de las

pacientes; ni requirió acciones de suplementación, ya que no hay estudios aún que avalen beneficio clínico de dichas intervenciones.

XII. CONCLUSIONES

No existen diferencias estadísticamente significativas entre la población con insuficiencia/deficiencia de vitamina D y normotensas. Al llevarse a cabo de la comparación, se esperaba encontrar un mayor porcentaje de afección el grupo de casos, con la posibilidad de aumentar la muestra en estudios superiores o realizar un estudio con una potencia metodológica mayor, que permitiera seguir a las pacientes con hipovitaminosis y valorar cuáles realmente desarrollan un estado hipertensivo; sin embargo, es difícil de realizar, debido a que no es una situación que amerita intervención dentro del control prenatal, además de que eliminar variables de confusión que puedan modificar los valores endógenos de vitamina D puede resultar complicado, debido a que sus niveles se modifican por situaciones y patologías de origen no obstétrico.

XIII. LIMITACIONES DEL PROYECTO

1. Sólo se realizó en población del Hospital Civil de Culiacán.
2. Se captaron pacientes sin comorbilidades asociadas.
3. La determinación de vitamina D se realizó en 2 laboratorios distintos, a disponibilidad de insumos y pacientes.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Steegers EA, Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2010; 376: 631–644.
- 2) Espinoza J, Vidaeff A, Pettker CM. Gestational Hypertension and Preeclampsia Practice Bulletin. *ACOG*. 2019; 133:1-8.
- 3) 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; 121:14–24.
- 4) Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016; 353:1-14
- 5) Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Dadelszen P, Magee LA et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *J ObstetGynaecol Can*. 2014; 36: 416–438.
- 6) Urrutia RP, Thorp JM. Vitamin D in Pregnancy: Current Concepts. *Curr Opin ObstetGynecol*. 2012; 24: 57–64.
- 7) Burris HH, Rifas-Shiman SL, Huh SY, Kleinman K, Litonjua AA, Oken E et al. Vitamin D status and hypertensive disorders in pregnancy. *Ann Epidemiol Public Health*. 2014; 24: 399-403.
- 8) Benachi A, Baptiste A, Taieb J, Tsatsaris V, Guibourdenche J, Senat MV et al. Relationship between vitamin D status in pregnancy and the risk for preeclampsia: A nested case-control study. *Clin Nutr*. 2019; 12:200-220

- 9) Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch Int PhysiolBiochimBiophys*.2012; 523: 37–47
- 10) Grundmann M, Haidar M, Placzko S. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012; 303: 954–962.
- 11) Xu L, Lee M, Jeyabalan A. The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia. *Am J ObstetGynecol*. 2014; 210: 149.e1-149.e7.
- 12) Bodnar LM, Simhan HN, Catov JM. Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiol* 2014; 25: 207–214.
- 13) Murthi P, Yong HEJ, Ngyuen TPH. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies. *Front Physiol*. 2016;13: 123-138.
- 14) Pashapour S, Golmohammadlou S, Behroozi-Lak T, et al. Relationship between low maternal vitamin D status and the risk of severe preeclampsia: A case control study. *Am J Obstet Gynecol*.2019;15:161–165.
- 15) Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: A combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* .2013;136: 313–320.
- 16) Websky K, Hasan AA, Reichetzeder C. Impact of vitamin D on pregnancy-related disorders and on offspring outcome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;180: 51–64.

- 17) Powe Camille E., Seely Ellen W., Rana Sarosh, et al. First Trimester Vitamin D, Vitamin D Binding Protein, and Subsequent Preeclampsia. *Hypertension*. 2010; 56: 758–763.
- 18) Mulligan ML, Felton SK, Riek AE. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J ObstetGynecol*. 2010;202:429.e1-429.e9.
- 19) August P, Marcaccio B, Gertner JM. Abnormal 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*.1992;166:1295–1299.
- 20) Wetta LA, Biggio JR, Cliver S. Is Midtrimester Vitamin D Status Associated with Spontaneous Preterm Birth and Preeclampsia?.*Amer J Perinatol*. 2014; 31: 541–546.
- 21) Hyppönen E. Vitamin D for the Prevention of Preeclampsia? A Hypothesis. *Nutr Rev*. 2005; 63: 225–232.
- 22) Mote JD, López RFE, Meza SD. Preeclampsia y desequilibrio del estado óxidoreducción. Papel de los antioxidantes. *MedInt Mex* 2008; 24: 407–413.
- 23) Pettit F, Brown MA. The management of pre-eclampsia: what we think we know. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*. 2012; 160: 6–12.
- 24) Akbari S, Khodadadi B, Ahmadi S. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. *Taiwan J ObstetGynecol*. 2018; 57: 241–247.
- 25) Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Medical Hyph* . 2010; 74: 71–75.
- 26) Shin JS, Choi MY, Longtine MS, et al. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* 2010; 31: 1027–1034.

- 27) Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, et al. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J ObstetGynecol.* 2010; 202: 429.e1-429.e9.
- 28) Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación. Ley General de Salud. 7 de febrero de 1984. DOF. 2016; 1: 34-78.
- 29) Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana 007. Ley General de Salud. DOF. 2016; 23: 154-177.
- 30) Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana 004. Ley General de Salud. DOF. 2016; 54: 91-123.
- 31) Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana 012. Ley General de Salud. DOF. 2013; 44: 126-145.
- 32) Organización Mundial de la Salud. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. 2016; 79-81.

XV. ANEXOS

15.1 ANEXOS REFERENTES A ASPECTOS ÉTICOS



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN PROYECTO DE INVESTIGACION



Universidad Autónoma De Sinaloa
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud
Hospital Civil de Culiacán

Estimado (a): _____

Este formulario de Consentimiento Informado se dirige a pacientes que son atendidos en el Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud y Hospital Civil de Culiacán y que se les invita a participar en la Investigación titulada: **“DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA Y EMBARAZO ÚNICO A TÉRMINO”**.

Nombre del investigador principal: Dr. Alan Rigoberto Carvajal Sepúlveda

Nombre de los investigadores asociados: Dr. Fred Morgan Ortiz

Yo soy el Dr. Alan Rigoberto Carvajal Sepúlveda, residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia, en el Hospital Civil de Culiacán. Se está investigando sobre la deficiencia de vitamina D en embarazos en pacientes con presión arterial elevada. Se le otorga la información y se le invita a participar, puede hablar con alguien que se sienta cómodo sobre la investigación. Si existe algún término o palabra desconocida, puede preguntar a los miembros del equipo o personal médico sin ninguna eventualidad. Si tiene dudas después, puede de nuevo al personal mencionado.

PROPÓSITO:

La preeclampsia (presión arterial elevada durante el embarazo), es una enfermedad con alto índice de mortalidad materna, asociada a resultados adversos como parto prematuro y muerte materna-fetal. Existe una asociación entre la deficiencia de vitamina D y riesgo de desarrollar dicha enfermedad, por lo cual se desea determinar la frecuencia de esta deficiencia en la población general y pacientes cursando con estados hipertensivos.

TIPO DE INTERVENCIÓN DE INVESTIGACIÓN:

Esta investigación incluirá una toma de muestra de sangre venosa para determinar los niveles de vitamina D, misma que servirá para los estudios propios de una paciente embarazada, una consulta de seguimiento en el área de ginecología, y posteriormente la atención del parto o cesárea.

SELECCIÓN DE PARTICIPANTES:

Se invita a todas las pacientes embarazadas de 37 semanas de gestación, embarazo único, que acuden a la consulta externa, área de tococirugía del Hospital Civil de Culiacán a participar en esta investigación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en este hospital de forma regular. Usted puede dejar de participar en cualquier momento aun cuando haya aceptado antes.

PROCEDIMIENTOS Y PROTOCOLO:

Se realizará una toma de muestra sanguínea venosa; con previa limpieza especializada del área a puncionar, con una jeringa estéril. Posteriormente se llevará la muestra al laboratorio de análisis clínico de este Hospital, donde será procesada. Se obtendrán los resultados y se notificará al paciente existencia o no de la deficiencia de vitamina D.

RIESGOS:

Al participar en esta investigación existe el riesgo de presentar reacciones locales al momento de la punción venosa, las cuales se tratarán de acuerdo a los protocolos médicos y de enfermería del Hospital Civil. Se cambiará el material de punción y se buscará un nuevo acceso venoso.

BENEFICIOS:

El beneficio que recibirán las pacientes en estudio será la identificación de aquellas pacientes que se encuentran en deficiencia de vitamina D lo cual se relaciona con múltiples enfermedades propias del embarazo como: diabetes gestacional, estados hipertensivos del embarazo, parto pretérmino y enfermedades de origen dermatológico (piel), y metabolismo óseo (huesos). De esa manera ofrecer suplementación o asesoría para reponer las unidades de vitaminas necesarias. Si usted participa en esta investigación, tendrá los siguientes beneficios: las consultas posteriores en el puerperio no tendrán costo. Es probable que su participación nos ayude a encontrar una respuesta a la pregunta de investigación. Puede que no haya beneficio para la sociedad en el presente estado de la investigación, pero es probable que sirva de marco de referencia para estudios más completos y exactos, que ayuden a definir si la suplementación generalizada de vitamina D en el embarazo debe ser recomendada.

DURACIÓN:

La toma de muestra se realizará durante su hospitalización. Los resultados de laboratorio se reportarán al investigador y paciente en cuanto se encuentren disponibles, de 24-72 horas desde su toma.

CONFIDENCIALIDAD:

No se compartirá información de identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que colectada por este proyecto se mantendrá confidencial. La información acerca de usted que se recogerá será custodiada fuera del alcance de personajes ajenos a los investigadores, quienes serán los únicos que tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de usted tendrá un número de folio en lugar de su nombre u otros datos. Sólo los investigadores sabrán cuál es su número telefónico y se mantendrá la información bajo custodia. No será compartida ni entregada a nadie excepto a los doctores mencionados en este documento. Las muestras obtenidas para realizar la prueba en sangre de vitamina D serán eliminadas por el laboratorio donde será realizado el estudio y no se utilizará para otros medios o futuros análisis.

COMPARTIENDO RESULTADOS:

El conocimiento y resultados que obtengamos por realizar esta investigación se compartirá con usted antes de que se haga disponible al público en general. No se compartirá en ningún momento información confidencial. Después de compartir la información por distintos medios o encuentros en la comunidad, se publicarán los resultados para que otras personas interesadas puedan aprender y divulgar nuestra investigación.

DERECHO DE NEGARSE O RETIRARSE:

Usted se encuentra en libre autonomía de decidir participar en la investigación, si no desea hacerlo no participará y el negarse a participar no le afecta en ninguna forma a que sea tratado en esta unidad hospitalaria. Usted todavía tendrá todos los beneficios y atención que de otra forma tendría en este hospital. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que desee sin perder sus derechos primordiales como paciente. Su tratamiento en esta clínica no será afectado en ninguna forma.

A QUIEN CONTACTAR:

Si tiene alguna pregunta puede hacerlas ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar cualquiera de las siguientes personas:

Dr. Alan Rigoberto Carvajal Sepúlveda. Teléfono: 6674918936 E-mail: alancarvajal@hotmail.com

Dr. Fred Morgan Ortiz. Teléfono: 6671981873 E-mail: fmorganortiz@hotmail.com

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el Comité de Ética en Investigación del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud en el Hospital Civil de Culiacán, que es un Comité cuya tarea es asegurarse de que se protege de daños a los participantes en la investigación. Si usted desea averiguar más sobre este Comité, contacte a la presidenta del Comité, la Dra. Martha Elvia Quiñónez Meza, con dirección en Eustaquio Buelna No. 91, Col. Gabriel Leyva, teléfonos 7135984 extensión 130 y 7580500 extensión 5299.



PARTE 2: FORMULARIO DEL CONSENTIMIENTO

Si el participante es Analfabeto



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Universidad Autónoma De Sinaloa
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud
Hospital Civil de Culiacán

TITULO DE LA INVESTIGACION:

“DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA Y EMBARAZO ÚNICO A TÉRMINO”.

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmo que el individuo ha dado consentimiento libremente.

NOMBRE DEL TESTIGO: _____

Parentesco: _____

Dirección:

Teléfono: _____

FECHA: (día, mes, año): _____

FIRMA DEL TESTIGO: _____

NOMBRE DEL PARTICIPANTE:

Dirección:

Teléfono: _____

FECHA: (día, mes, año): _____

HUELLA DACTILAR: _____

NOMBRE DEL CONCUBINARIO:

Dirección:

Teléfono: _____

FECHA: (día, mes, año): _____

HUELLA DACTILAR: _____

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN SOLICITÓ EL CONSENTIMIENTO:

1. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO.

TÍTULO DEL PROTOCOLO: “DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA Y EMBARAZO ÚNICO A TÉRMINO”.

Investigador principal: Dr. Alan Rigoberto Carvajal Sepúlveda

Sede donde se realizará el estudio: Área de Ginecología y Obstetricia del Hospital Civil de Culiacán.

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme del este protocolo de investigación por las siguientes razones (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si el paciente así lo desea):

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

Testigo 1

Testigo 2

C.c.p. Paciente involucrado

C.c.p. Archivo CIDOCS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA CLÍNICA

Nombre:

Dirección:

Teléfono:

Peso y talla:

Edad:

Etnia:

Sexo:

**Fecha hospitalización o
consulta:**

ANTECEDENTES CLÍNICOS

Número de gestas:

| | |
|--|--|
| Semanas de gestación: | |
| Diagnósticos obstétricos: | |
| Diagnósticos no obstétricos: | |
| Vía de resolución del embarazo: | |
| ANALÍTICOS | |
| Niveles séricos de vitamina D: | |

NIVELES DE VITAMINA D Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO

| 25 (OH) vitamina D (ng/ml) | Diagnóstico |
|-----------------------------------|--------------------|
| <19.9 ng/ml | Deficiente |
| 20-20.9 ng/ml | Insuficiente |
| 30 ng/ml o superior | Suficiente |

Tabla 1. Valores de vitamina D según Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), y Organización Mundial de la Salud (OMS).

15.2 ANEXOS REFERENTES A MARCO TEÓRICO

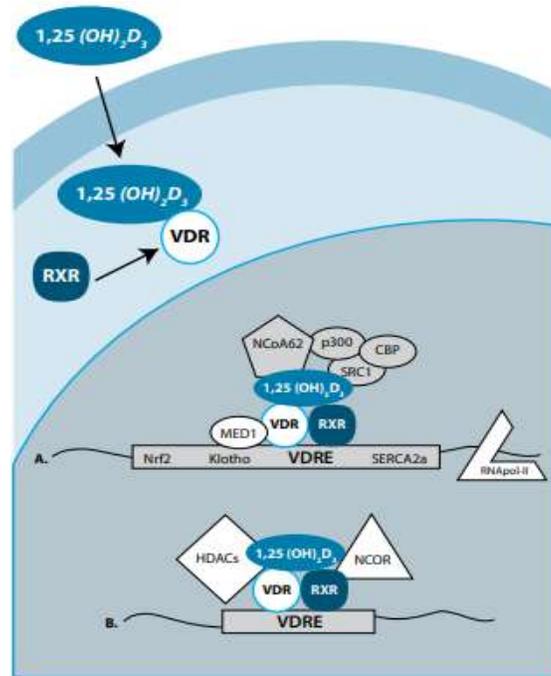


FIG. 1. (A) Complejo transcripcional. **(B)** Represión de transcripción. 1,25(OH)₂D₃, calcitriol; VDR, receptor de vitamina D; RXR, receptor retinoide X; VDRE, elementos de respuesta de la vitamina D; SRC1, receptor de esteroides coactivador 1; proteínas de interacción con VDR (DRIP), CBP y p300; proteína mediadora de la transcripción de la subunidad 1 de la ARN polimerasa, MED1; NCoA62, coactivador del receptor nuclear 62;

15.3 ANEXOS REFERENTES A VARIABLES

| CUADRO 8. DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA CON DATOS DE SEVERIDAD | |
|--|--|
| ÓRGANO O SISTEMA AFECTADO | COMPLICACIONES SEVERAS |
| Sistema Nervioso Central | <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 160 de presión sistólica y/o ≥ 110 mm Hg de presión diastólica • En dos ocasiones con al menos 15 minutos de diferencia en el mismo brazo, con la paciente en reposo y sin uso de antihipertensivos previos. • Eclampsia. • Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. • Ceguera cortical. • Desprendimiento de retina. • Glasgow < 13. • Accidente vascular cerebral. • Ataque isquémico transitorio. • Déficit neurológico reversible < 48 horas. |
| Cardiorrespiratorio | <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión severa no controlada (Utilizando 3 agentes antihipertensivos). • Saturación de oxígeno $< 90\%$, necesidad de oxígeno suplementario para mantener $> 50\%$ por 1 hora, intubación. • Edema agudo pulmonar. • Soporte inotrópico positivo. • Isquemia miocárdica o infarto. |
| Hematológico | <ul style="list-style-type: none"> • Conteo plaquetario < 50 mil. • Necesidad de transfusión de cualquier producto sanguíneo. |
| Renal | <ul style="list-style-type: none"> • Lesión renal agudo (creatinina > 1.1mg/dl o al doble de la concentración sérica de creatinina). • Indicación de diálisis. |
| Hepático | <ul style="list-style-type: none"> • Disfunción hepática (INR > 2 en ausencia de coagulación vascular diseminada). • Elevación de Deshidrogenasa láctica > 600UI/ml. • Hematoma hepático o ruptura. |
| Unidad Feto Placentaria | <ul style="list-style-type: none"> • Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. • Onda A reversa del ductus venoso. • Muerte fetal. |

Tomado de: MAGEE L, L, Clinical Practice Guideline Diagnosis, Evaluation and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy, 2014

XVI. SIGLAS Y ABREVIACIONES

Lt: Litro

Ng/Lt: Nanogramos sobre litro.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ACOG: Congreso Americano de Ginecología y Obstetras.

VDR: Receptor de vitamina D.