

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA



TÍTULO DE LA TESIS

Análisis de los usos de los biomarcadores moleculares como método de predicción y diagnóstico temprano de preeclampsia en mujeres embarazadas complementario al protocolo actual implementado en instituciones del sistema de salud nacional costarricense durante el tercer cuatrimestre del 2022

NOMBRE DE LA ESTUDIANTE

María Josseth Calvo Herrera

TUTOR: DR. TONY RUIZ CHAVARRÍA

SAN JOSÉ

ENERO, 2022

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

I. Resumen

Los trastornos hipertensivos del embarazo, como la hipertensión crónica, gestacional y preeclampsia son particularmente desafiantes, ya que su patología y manejo terapéutico afectan simultáneamente a la madre y al feto, poniendo en peligro su vida. La preeclampsia es una de las más temidas complicaciones del embarazo, siendo esta una de las patologías con mayor morbimortalidad materna y perinatal. La preeclampsia se define como cifras tensionales sostenidas por arriba de 140/90 mm Hg, asociada a proteinuria en embarazadas con edad gestacional mayor a 20 semanas. A menudo se presenta como hipertensión de inicio reciente y proteinuria durante el tercer trimestre; la preeclampsia puede progresar rápidamente a complicaciones graves, incluida la muerte de la madre y el feto.

Dada la compleja y aún desconocida fisiopatología de la preeclampsia, los biomarcadores moleculares surgen como una posible herramienta de tamización de este trastorno, que muestran un alto potencial en los estudios realizados en la actualidad. Sin embargo, aún no se ha determinado la utilidad clínica de estas moléculas, y no se ha estandarizado un biomarcador específico que logre predecir la aparición de la enfermedad. Por lo tanto, es necesario llevar a cabo estudios más grandes y complejos, donde se logre determinar la verdadera utilidad clínica de estas moléculas y, asociados a estas investigaciones, también van en proceso los estudios sobre tratamientos preventivos que contrarresten dicha patogenicia.

Por esto, es de gran importancia mantener, dentro de los controles prenatales, un adecuado seguimiento para documentar la presencia de factores de riesgo, signos y síntomas que conlleven a un posible diagnóstico, además de criterios de severidad, para evitar llegar a fases tan críticas como lo son el síndrome de HELLP o la eclampsia, entre otros.

II. Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a Dios y a la Virgen de los Ángeles por permitirme llegar a esta etapa de mi vida, por encaminarme hacia un futuro que siempre soñé y que me llena tanto de amor y esperanza. A mi familia, Papi y Mami, mis amigos y compañeros inseparables; los amo tanto. Gracias a Dios por me permite tenerlos a mi lado y disfrutar de su vida. Mis otros amores Sari, Karla y Gabrielito, porque siempre me apoyaron en todo momento, confiaron en mí hasta el último segundo, aguantaron mis chichas y estrés, pero sobre todo siempre me dieron su amor incondicional, que fue la fuerza para llegar hasta donde estoy. ¡LOS AMO DEMASIADO! ¡NO SÉ QUE HARIA SIN USTEDES!

A mi novio Kenneth, porque es otra parte importante de mi vida. Dios me dio un ángel más como familia, quien a lo largo de mi carrera me ha apoyado en todo lo que puede, siempre a mi lado con consejos que me hacen sentir más fuerte cada día. Su amor ha sido incondicional y junto a su familia siempre me han apoyado.

Al resto de personas, amigos, compañeros, profesores que de una u otra manera me tendieron una mano y me apoyaron (es una lista, la verdad: me he topado con muchas personas buenas en la vida que no solo en los buenos momentos han estado a mi lado), Silvia Chacón, sin palabras, amiga, su amistad y apoyo en la universidad y fuera de ella es incomparable, cuando fuera que la molestara siempre estaba ahí.

A un gran profesional y tutor, el Dr. Ruiz, gracias por su paciencia, comprensión y apoyo, porque la verdad sin usted mi tesis no hubiera sido la misma. ¡¡Me guio desde un principio y yo lo pasé molestando muchas veces... Gracias!!

III. Dedicatoria

Este trabajo final de graduación está dedicado siempre, en primer lugar, a Dios y a todas las mujeres embarazadas que han tenido alguna patología diagnosticada durante su embarazo, que ha puesto en riesgo su vida, a la de su bebé o a ambos. Aunque mi tesis se enfoque en un trastorno en específico, pero la idea de investigar, ser una futura profesional del área de la Salud y conocer esos casos me llena de motivación para poder ayudar, apoyar y escuchar a todas las mujeres que se sientan afectadas física, social y psicológicamente por algunas de estas enfermedades.

Dedicado al hecho de ser mujeres y que son bendecidas al ser madres, llevar un ángel en su vientre. Dar todo por esa personita que es parte de ustedes; por eso mi pequeño esfuerzo para honrar sus vidas.

IV. Tabla de Contenidos

I. Resumen	I
II. Agradecimientos	II
III. Dedicatoria	III
V. Abreviaturas	VIII
VI. Lista de Tablas.....	X
VII. Lista de Figuras	XI
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	1
1.1 Introducción	2
1.2 Planteamiento del problema	3
1.3 Objetivos	4
1.3.1 Objetivo General	4
1.3.2 Objetivos Específicos	4
1.4 Justificación	5
1.5 Antecedentes	9
1.5.1 Antecedentes Históricos	9
1.5.2 Antecedentes Internacionales	13
1.5.3 Antecedentes Nacionales	16
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	17
2.1 Definición de Embarazo	18
2.2 Atención Prenatal	20
2.3 Control Prenatal	21
2.4 Cambios Fisiológicos Maternos	30
2.5 Unidad Materno Fetal.....	41

2.6 Placenta	41
2.7 Desarrollo preimplantacional humano	42
2.8 Decidualización	43
2.9 Implantación del blastocisto	44
2.10 Vellosidades coriales	47
2.11 Flujo Sanguíneo de Unidad Materno Fetal (Placenta)	49
2.12 Alteraciones en el desarrollo del embarazo: Embarazo Alto Riesgo	52
2.13 Hipertensión en el Embarazo	55
2.14 Patogenia Hipertensión Crónica asociada al embarazo	57
2.15 Datos clínicos Hipertensión Arterial Crónica asociada al embarazo	58
2.16 Complicaciones de la Hipertensión Arterial en el embarazo	59
2.17 Tratamiento Hipertensión Crónica asociada al embarazo	60
2.18 Hipertensión Gestacional	62
2.19 Preeclampsia	62
2.20 Etiología de la Preeclampsia	63
2.21 Fisiopatología de la Preeclampsia	64
2.21.1 Teoría del Daño Endotelial	68
2.21.2 Teoría Invasión trofoblástica endovascular Anormal	72
2.21.3 Teoría basada en Inmunología y Genética	72
2.22 Factores de riesgo de Preeclampsia	73
2.23 Diagnóstico de Preeclampsia	74
2.24 Clasificación de la Preeclampsia	75
2.24.1 Criterios de severidad	76
2.25 Productos del metabolismo que influyen en la formación de la Preeclampsia	77

2.25.1 Proteínas	77
2.25.2 Proteinuria.....	77
2.25.3 Creatinina	78
2.25.4 Creatinuria	78
2.25.5 Relación Proteína/Creatinina	79
2.26 Complicaciones Metabólicas de la Preeclampsia	79
2.26.1 Corazón.....	80
2.26.2 Pulmones.....	80
2.26.3 Hígado	80
2.26.4 Riñones.....	81
2.26.5 Ojos.....	81
2.27 Fármacos en Preeclampsia.....	81
2.28 Eclampsia.....	82
2.28.1 Datos relevantes en Eclampsia	82
2.29 Síndrome de HELLP.....	83
2.29.1 Fármacos en Síndrome de HELLP.....	85
2.30 Procedimientos de Intervención en pacientes con Preeclampsia	86
2.31 Protocolo Tratamiento.....	87
2.32 Criterios de interrupción de la gestación.....	88
2.33 Interrupción de la gestación	89
2.34 Puerperio	90
2.35 Prevención de la Preeclampsia.....	91
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	93
3.1 Tipo de la Investigación.....	94
3.2 Fuentes de Información	96

3.3 Criterios de búsqueda de la información.....	97
3.4 Análisis de la Información	99
3.5 Artículos según el nivel de evidencia	101
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS	103
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	123
5.1 Conclusiones	124
5.2 Recomendaciones.....	126
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127

V. Abreviaturas

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

AGT: Tolerancia anormal a la glucosa

ANP: Péptido Natriurético Auricular

Apo A-I: Apolipoproteína A-I

AVP: Arginina Vasopresina

CID: Coagulación Intravascular Diseminada

CT: Citotrofoblasto

COMT: Catecol-O-metiltransferasa

ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina

EO-PE: Preeclampsia de inicio temprano

EVT: Trofoblasto extravelloso

FCN: Factor de Crecimiento Nervioso

FCP: Factor de Crecimiento Plaquetario

HELLP: Hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas disminuidas.

Hsp 70: Proteínas de choque térmico, involucrado en estrés celular

hCG: Hormona gonadotropina coriónica humana

HLA: Antígenos leucocitarios humanos

HIF: Hypoxia Inducible Factor

IL6: Interleukin 6

KIR: Immunoglobuline-like Receptors

LDH: Lactato deshidrogenasa

LO-PE: Preeclampsia de inicio tardío

MBE: Medicina Basada en Evidencia

MMP: Metaloproteinasas

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

NK: Células Killer o Asesinas

PAP: Papanicolaou

PE: Preeclampsia

PlGF: Factor de crecimiento placentario

PKC: Protein Kinase C

SDRA: Síndrome Distress Respiratorio Agudo

sEng: Endoglina

ST: Sincitiotrofoblasto

SRRA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

SFit-1: Tirosina quinasa 1 soluble tipo fms / Receptor 1 del factor de crecimiento vascular

TGF- β : Factor de crecimiento transformador-beta

TXA2: Tromboxano A2

TNF: Factor de necrosis tumoral

VEGF1: Factor de crecimiento endotelial vascular

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

VIH: Síndrome Inmunodeficiencia Humana

VI. Lista de Tablas

Tabla 1. Valores de la Hormona Gonadotropina Coriónica Humana según semana de embarazo.....	19
Tabla 2. Exámenes que se solicitan en el Control Prenatal de acuerdo con las semanas de embarazo.....	22
Tabla 3. Indicaciones de Profilaxis intraparto para prevenir enfermedades perinatales por Estreptococo Betahemolítico SGB basado en el tamizaje entre las 35-37 semanas.....	24
Tabla 4. Tipos de Aborto en el embarazo y sus diferencias.....	26
Tabla 5. Tratamientos farmacológicos utilizados en Hipertensión Arterial en mujeres embarazadas.....	62
Tabla 6. Clasificaciones Síndrome de HELLP.....	84
Tabla 7. Criterios de Inclusión y Exclusión.....	97
Tabla 8. Criterios de búsqueda de información, acorde con los objetivos.....	98
Tabla 9. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia.....	102

VII. Lista de Figuras

Figura 1. Diferencias entre los tipos de Trastornos de Hipertensión Arterial en mujeres embarazadas.....	57
Figura 2. Alteraciones moleculares durante la Disfunción Endotelial en la Placenta.....	71
Figura 3. Flujograma sobre la disminución de la perfusión placentaria con la consecuente invasión trofoblástica inadecuada.....	71
Figura 4. Criterios Diagnósticos de Preeclampsia.....	75
Figura 5. Características diferenciales entre los subtipos de Preeclampsia.....	76
Figura 6. Flujograma del uso de corticoterapia en el Síndrome de HELLP.....	85
Figura 7. Medicamentos de uso en Eclampsia con sus respectivas dosis.....	86
Figura 8. Proceso de Búsqueda y selección de la Información.....	101

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La presente investigación abordara el tema del uso de biomarcadores moleculares para el diagnóstico precoz de la preeclampsia. Se pretende definir los trastornos hipertensivos en el embarazo, resumir la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia, conceptuar las nuevas herramientas métricas de diagnóstico: biomarcadores moleculares, distinguir los grupos en que se dividen dichos marcadores moleculares, identificar usos y beneficios de los biomarcadores moleculares, mostrar los problemas existentes que impiden la aplicación universal de este nuevo método diagnóstico, a través de una revisión bibliográfica y documental.

En la actualidad, existen dudas sobre la posibilidad de diagnosticar y prevenir la aparición de la enfermedad, aunque estudios recientes sugieren de forma cada vez más convincente que la administración de aspirina a bajas dosis, con un inicio de tratamiento antes de la semana 16 de gestación, podría ser una medida eficaz para evitar la aparición de preeclampsia. Más difícil resulta prevenir la progresión de preeclampsia leve a grave y, además, hoy por hoy, incluso si se elige una conducta expectante, la única curación definitiva de la enfermedad radica en la finalización de la gestación y la evacuación uterina de feto y placenta.

Por otro lado, el beneficio del cribado sería identificar a las mujeres de riesgo, de forma que se pueda intentar prevenir la aparición de la enfermedad, realizar un diagnóstico lo más precoz posible y hacer un manejo igualmente precoz, que incluye la administración de glucocorticoides para la maduración pulmonar fetal, el tratamiento de la hipertensión severa, y la planificación del parto en las mejores condiciones, entre otras medidas. De esta forma, el cribado e identificación de las pacientes con riesgo podría influir sobre la mejora de los resultados obstétricos y perinatales.

1.2 Planteamiento del problema

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo relativamente común durante el embarazo, de presentación progresiva; su causa aún es desconocida y abarca con frecuencia graves complicaciones maternas y perinatales. La incidencia de esta patología es amplia, ya que influyen numerosos aspectos, como la localización geográfica, la raza, los factores nutricionales o inmunológicos, las comorbilidades, y se ha relacionado con una mayor incidencia de mujeres afectadas.

En la actualidad, la historia ginecoobstétrica, a nivel nacional e internacional, constituye la única herramienta disponible para estratificar el riesgo de desarrollar esta condición; sin embargo, no es suficiente. Dada la compleja y aún desconocida fisiopatología de la preeclampsia, los biomarcadores moleculares surgen como una posible herramienta de tamización de este trastorno, que muestran un alto potencial en los estudios realizados actualmente.

Dado lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el aporte de los posibles usos de los biomarcadores moleculares como método de predicción y diagnóstico temprano de preeclampsia en mujeres embarazadas, complementario al protocolo actual implementado en instituciones del sistema de salud nacional costarricense?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Analizar los usos de los biomarcadores moleculares como método de diagnóstico precoz de preeclampsia en mujeres embarazadas en el I cuatrimestre del 2022.

1.3.2 Objetivos Específicos

1. Identificar la fisiopatología asociada a los trastornos hipertensivos que pueden presentarse en el embarazo.
2. Determinar las herramientas métricas en el diagnóstico de preeclampsia utilizadas a nivel científico, tanto nacional como internacional, para el manejo de la patología.
3. Establecer los beneficios del uso de los biomarcadores moleculares como prueba diagnóstica para preeclampsia.
4. Describir los protocolos de aplicación que existen a nivel de la Caja Costarricense de Seguro Social en el manejo de la preeclampsia.

1.4 Justificación

A pesar de que a lo largo de diferentes ensayos y análisis se han intentado poner en práctica múltiples estrategias para prevenir los trastornos hipertensivos en el embarazo, la gran mayoría de estos no han tenido éxito, probablemente por la compleja fisiopatología asociada. Intentar desarrollar una medida preventiva eficaz es de vital importancia, ya que la preeclampsia presenta un impacto negativo materno fetal, y a pesar de las medidas terapéuticas existentes, actualmente el único tratamiento curativo es el parto.

Por otro lado, el método diagnóstico de gestantes en riesgo se ha ido desarrollando con el tiempo, con el fin de implementar criterios clínicos, a los cuales, en el documento de Preeclampsia: la evolución diagnóstica desde la genómica y la proteómica, Jiménez et al. los basan en:

Los antecedentes obstétricos, médicos y familiares, factores de riesgo como historia médica de hipertensión crónica, enfermedad renal, diabetes, obesidad, edad >35 años y características del embarazo, como embarazo gemelar o embarazo molar, episodios previos de preeclampsia o anomalía congénita fetal, aumentan el riesgo de sufrir PE¹.

Las pruebas clínicas y de laboratorio son de gran utilidad para definir y determinar la severidad de la PE. En primer lugar, se desarrolla el examen clínico; el cual debe incluir:

La medición de la presión arterial en reposo, evaluar la presencia de edema, cardiomiopatía y falla renal aguda. El feto debe ser evaluado por electrocardiografía y a la madre deben realizarse como pruebas de laboratorio hemograma completo, haptoglobina, lactato deshidrogenasa, bilirrubina, enzimas hepáticas para identificar un posible síndrome de HELLP; electrólitos, urea y creatinina permiten evaluar la función renal. Otros exámenes incluyen ultrasonido fetal con Doppler del cordón umbilical y arterias uterinas, la estimación del peso fetal y el examen de la placenta¹.

Asociados a esto, otros métodos diagnósticos se asocian a dos pilares; uno es la proteómica, el cual es estudio y caracterización de todo el conjunto de proteínas expresadas de un genoma. Dado que la proteinuria es una de las características más notables de la preeclampsia, y a su vez refleja la severidad de la enfermedad, esta ha venido estudiando múltiples cambios proteicos durante el embarazo, que puedan proporcionar avances necesarios en la comprensión y diagnóstico de nuevos biomarcadores, que apunten hacia novedosos avances en la prevención y el tratamiento de la PE.

Un estudio realizado en el 2009, según el documento de Preeclampsia: La evolución diagnóstica desde la genómica y la proteómica reportó:

Entre las 11 proteínas que actúan como posibles biomarcadores involucrados en su patogénesis están; el canal intracelular de clorhidrato 3 (CLIC3), apolipoproteína A1 (Apo A-I), transtiretina (TTR), proteína disulfuroisomerasa (PDI), peroxirredoxina 2 (PRDX2), peroxirredoxina 3 (PRDX3), proteína de choque térmico 70 (Hsp 70), Cu/Zn-superoxido (sic) dismutasa (SOD-1), actina gamma 1 propeptido (sic) (ACTG1), cadena A de enoil coenzima A hidratasa y la proteína de choque térmico 96 (Hsp 96). Cuatro de las 11 proteínas (CLIC3, Apo A-I, TTR, PDI) presentan niveles aumentados, mientras las siete restantes (PRDX2, PRDX3, Hsp 70, SOD-1, ACTG1, cadena A de enoil coenzima A hidratasa, Hsp 96) se encuentran disminuidas. Adicionalmente, presentan una actividad antioxidante lo que favorece un microambiente adecuado para el desarrollo de PE en comparación con placentas normales. Otro estudio describió un grupo de moléculas denominadas ficolinas (FCN2 y FCN3), correspondientes a factores circulantes derivados de la placenta, como responsables de la respuesta inflamatoria sistémica y el reconocimiento inmune local, asociados al desarrollo de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia¹.

Para estos análisis se han obtenido diferentes tejidos y fluidos, entre ellos trofoblastos primarios en cultivo, membranas placentarias, orina, líquido amniótico y sangre materna, en los que se han encontrado algunos cambios relacionados con la patogénesis de la PE.

El otro pilar es la genómica, conjunto de técnicas dedicadas al estudio integral del funcionamiento, el contenido, la evolución y el origen de los genomas. Por ejemplo, el gen COMT (catechol-O-methyltransferase) está localizado en un cromosoma y sus variaciones están asociadas a la elevación de la homocisteína, lo que se convierte en un factor de riesgo para la disfunción endotelial, enfermedad vascular y preeclampsia.

También, se conoce el papel de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la cual se ha asociado a la homeostasis del balance del flujo y la presión sanguínea, debido a la acción indirecta sobre la secreción de aldosterona por la corteza adrenal y directamente sobre la vasoconstricción.

Es importante recalcar que no es una enfermedad aislada, sino que debe considerarse un síndrome multiorgánico con origen en la placenta, donde se pueden distinguir dos etapas: una que transcurre en el primer trimestre, en la que se instaura una disfunción placentaria; y una segunda etapa, a partir del tercer trimestre, en la que se produce la respuesta materna a dicha disfunción.

Camacho et al.² mencionan que, en las observaciones médicas, se debe utilizar una combinación de factores maternos con los biomarcadores en el tamizaje para preeclampsia a las 11-13 semanas de gestación; entre ellos están la presión arterial media, el índice de pulsatilidad de la arteria uterina y PIGF (factor de crecimiento placentario), los cuales son superiores a los métodos recomendados por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), que recomiendan que las mujeres se consideren en alto riesgo de desarrollarlo si tienen un factor de alto riesgo o dos factores de riesgo moderado; los factores de alto riesgo son antecedentes de enfermedad hipertensiva en embarazos previos, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune, diabetes mellitus o hipertensión crónica.

De todos ellos, PlGF y sFlt-1 se han constituido como los principales biomarcadores séricos actualmente, ya que numerosos estudios muestran cambios significativos en sus concentraciones, incluso antes de su inicio. Durante el embarazo normal las concentraciones séricas de PlGF aumentan progresivamente durante el primer trimestre, y aún más en el segundo, alcanzando las concentraciones más elevadas alrededor de las semanas 29-32 de gestación, para posteriormente disminuir. Por el contrario, las concentraciones de sFlt-1 permanecen más o menos estables hasta las semanas 29-32 y luego aumentan rápidamente hasta el parto³.

Todas estas enzimas y proteínas deben ser más estudiadas, ya que, a pesar de los incontables esfuerzos y numerosos estudios clínicos realizados durante años, se necesitan conocer más a fondo datos relevantes sobre cuál biomarcador tiene mayor predilección para un diagnóstico eficaz y temprano, adjunto a sus beneficios. Cabe destacar que todos estos marcadores son potencialmente útiles y blancos terapéuticos para una enfermedad que aún se basa, exclusivamente, sobre parámetros clínicos para el diagnóstico.

1.5 Antecedentes

A lo largo de los últimos años, a nivel mundial se han realizado numerosas investigaciones en cuanto al área ginecológica y genómica, las cuales se han enfocado en estudiar las causas, los factores de riesgo, las proteínas y los biomarcadores moleculares involucrados en el desarrollo de la preeclampsia, y de esta manera esclarecer cuáles de ellas, asociadas a la historia clínica y laboratorios, son de mayor utilidad para el diagnóstico precoz de esta patología. Por otro lado, además de incluir estudios y artículos internacionales, que benefician a la sociedad médica para el conocimiento de estos nuevos marcadores, en Costa Rica no se destacan muchos antecedentes, pero siempre es importante resaltar los que existen y, de este modo, ser una guía para los estudios futuros. A continuación, se mencionan algunos de esos estudios.

1.5.1 Antecedentes Históricos

Lacunza et al.⁴, en su estudio analítico, estudiaron la preeclampsia en sus etapas de inicio temprano y tardío como una antigua enfermedad, pero con una perspectiva de ideas nuevas en lo referente a los factores angiogénicos. La expresión de TGF beta y VEGF 1-2, que están involucrados en regular el adecuado desarrollo vascular placentario, ha mostrado ser bastante similar en ambos tipos de preeclampsia.

Además, en los últimos años se ha demostrado la existencia de un desbalance angiogénico en las gestantes con preeclampsia, con aumento de sustancias antiangiogénicas (sFlt-1, sEng), que son agentes químicos o biológicos inhibidores de la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. El sFlt-1 constituye el receptor soluble del VEGF-1, el cual impide su unión con el receptor de membrana, bloqueando su acción angiogénica. De igual forma, la endoglina sérica impide la unión del TGF-beta a su receptor celular.

Estas producirían la disfunción endotelial y finalmente el síndrome materno; como se observó en otros estudios, al administrar sFlt-1, el cual produce elevación de la presión arterial y endoteliosis glomerular renal. También se ha encontrado que la elevación de los niveles séricos maternos de sFlt-1 precede el inicio del cuadro clínico materno en aproximadamente uno a dos meses, y su producción es estimulada por la hipoxia placentaria a través de la expresión de HIF-1; ello explica por qué los niveles son más altos en la preeclampsia precoz.

Por su parte, Arenas et al.⁵, en su estudio analítico, denotaron la genética de la preeclampsia y que son varios los genes asociados con su desarrollo. Estos pueden ser agrupados de acuerdo con el papel que juegan en la etiología de la enfermedad; se pueden clasificar en aquellos genes relacionados con la regulación de la presión arterial, genes candidatos a coagulopatía e injuria vascular, genes candidatos a la regulación inmunológica y genes candidatos al estrés oxidativo.

Entre los genes relacionados con la presión arterial; el angiotensinógeno, aparte de encontrarse en altas concentraciones circulantes en plasma y líquido amniótico, está expresado alrededor de las arterias espirales durante el primer trimestre del embarazo. Los genes que codifican los aspectos del sistema renina-angiotensina (RAS) son buenos candidatos en la causa de la preeclampsia, debido a su papel importante en la regulación de la presión sanguínea, del volumen de los fluidos corporales y de la remodelación vascular. Además, uno de los genes más profundamente estudiado, en la genética molecular de dicha patología, es el angiotensinógeno (AGT), siendo sus derivados polimorfos M235T y G-6A2, los que se han usado más frecuentemente como marcadores en los estudios de asociación.

Mateus ⁶; en su estudio analítico, señala la relevancia del significado en los desbalances de los factores angiogénicos en la preeclampsia. Estos son expresados en células trofoblásticas, decidua materna y macrófagos que median el proceso de angiogénesis. Sin embargo, los más importantes mediadores del desarrollo vascular placentario son el factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) y el factor de crecimiento placentario (FCP).

Existen varias formas del FCVE, incluyendo el FVCE-A, el FVCE-B, el FVCE-C, y el FVCE-D. FVCE-A se expresa extensivamente en la unidad útero-placentaria e induce angiogénesis y desarrollo vascular placentario, a través de la unión a los receptores de alta afinidad tirosina quinasas Flt1 y KDR localizados en la membrana de la célula endotelial.

Recientemente, se han descubierto varias variantes de Flt-1, incluyendo la Flt1s-14, la cual se encuentra expresada en grandes cantidades. El Flt1s-14 es producido primordialmente en áreas degenerativas del sincitiotrofoblasto, conocidas como nudos sincitiales. Se han encontrado concentraciones elevadas de Flt1s en el líquido amniótico, y la expresión de Flt-1s y Engs es elevada en la placenta de embarazos complicados por preeclampsia. También, se ha encontrado Flt1s y Engs en circulación materna semanas antes de las manifestaciones de la PE, y los niveles caen rápidamente después del parto, lo cual se relaciona con el mejoramiento clínico de la enfermedad.

Los resultados del estudio podrían originar un cambio importante en el diagnóstico actual de la enfermedad, incorporando los niveles angiogénicos para mejorar la precisión del diagnóstico clínico tradicional. De todas maneras, el diseño de estudios aleatorizados con un tamaño de muestra adecuada, brindaría la mejor calidad de evidencia científica, para definitivamente determinar la utilidad clínica de estos marcadores biológicos en el discernimiento y manejo de embarazos con alto sospecha clínica de la PE.

Reyna et al.⁷, en su estudio explicativo, prospectivo y longitudinal, evaluaron el uso de l angiopoyetina-1 plasmática en el segundo trimestre, como predictor del desarrollo de preeclampsia ante un aumento de las concentraciones de Ang-1 en este periodo, y posteriormente desarrollaron preeclampsia en pacientes nulíparas con embarazos simples, quienes fueron atendidas en la consulta prenatal ambulatoria del Hospital Central Dr. Urquinaona de Maracaibo (Venezuela), entre enero de 2012 y marzo de 2016. La Ang-1 es un ligando para el receptor tirosina quinasa Tie-2 específico del endotelio.

En la vasculatura adulta, se cree que la señalización de Ang-1/Tie2 regula tanto el mantenimiento de la inactividad vascular como la promoción de la angiogénesis; estos son

expresados en los pericitos y actúan sobre las células endoteliales vecinas, para estabilizar la interacción célula endotelial-pericito, y se considera que son importantes para la maduración, estabilización y supervivencia endotelial. Los factores que regulan la expresión de la Ang-1 no son completamente comprendidos. Los hallazgos de la presente investigación permiten concluir que las concentraciones plasmáticas de Ang-1, en el segundo trimestre, pueden predecir el desarrollo de preeclampsia en nulíparas sin otro factor concomitante.

Además, la hipoxia presentada regula la expresión del gen de VEGF-A, el factor de crecimiento endotelial vascular, el cual es una proteína señalizadora implicada en la vasculogénesis (formación de novo del sistema circulatorio embrionario) y en la angiogénesis (crecimiento de vasos sanguíneos provenientes de vasos preexistentes).

En embarazos complicados por la preeclampsia, generalmente se asume que la placenta es hipóxica. Esto se considera así por la reducción del flujo sanguíneo materno al espacio intervelloso, lo que es secundario a la conversión incompleta de las arterias espirales endometriales, por el trofoblasto extravelloso migratorio, el cual no logra invadir los segmentos miometriales de estas arterias. Se ha demostrado, previamente, que las concentraciones maternas de Ang-1 estaban aumentadas en las preeclámpticas con enfermedad establecida. Todos estos datos indican que la alteración del desarrollo vascular placentario, y de la función vascular materna, están asociados a la alteración del balance entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos en las preeclámpticas.

1.5.2 Antecedentes Internacionales

Vázquez et al.⁸, en su estudio descriptivo de corte transversal, estudiaron el valor predictivo del test angiogénico entre sFlt y PlGF en los trastornos hipertensivos del embarazo, en el Servicio de Obstetricia del Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima, de Cienfuegos, a un grupo de 125 gestantes. El ratio sFlt/PlGF con valores diagnósticos para la preeclampsia precoz y tardía, en ausencia de criterios clínicos de la enfermedad y su posterior desarrollo, presentó en la población estudiada una buena sensibilidad y especificidad para la predicción de la precoz (81% y 86% respectivamente).

Esto pone de manifiesto la existencia de un desbalance angiogénico a predominio de los factores antiangiogénicos. mucho antes de que aparezcan signos y síntomas típicos del síndrome preecláptico (tensión arterial elevada + proteinuria entre otros). útil para el uso de la prueba en el screening de la población en riesgo. Además, existió un predominio del test con valores positivos del test en las pacientes con menor edad gestacional. Un estudio planteó que este ratio puede ser implantado en la práctica clínica, para el manejo de las pacientes respecto a su hospitalización y decisiones terapéuticas, en una proporción relevante de mujeres con síntomas y signos de PE-E, eclampsia o síndrome de HELLP.

Los factores angiogénicos tienen un papel emergente en la predicción y seguimiento de las pacientes con preeclampsia, además de su estratificación. La estimación de la relación sFlt-1/PlGF puede permitir la identificación de pacientes con alto riesgo de complicación perinatal con la necesidad de un parto inminente (elevado), o continuar con vigilancia estricta y prolongar el embarazo (bajo). Su uso, combinado con los resultados de laboratorio tradicionales y los criterios clínicos, mejora los resultados perinatales y maternos. Así, un valor positivo del test implica un aumento del riesgo de desarrollo de la preeclampsia eclampsia y de complicaciones maternas, así como resultados adversos perinatales. El test angiogénico mostró utilidad en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

Guglielmone et al.⁹, en su estudio descriptivo de corte transversal, estudiaron la importancia clínica y diagnóstica de la relación receptor de tirosin-quinasa tipo 1 en su forma

soluble y el factor de crecimiento placentario. en un centro de salud de Córdoba, Argentina, con 135 muestras de embarazadas, donde obtuvieron la relación entre sFlt-1/PlGF, la cual fue significativa entre el grupo de embarazadas con diagnóstico clínico, el grupo de embarazadas con riesgo de preeclampsia y un grupo de embarazadas normales. Significa que con estos valores se puede descartar o confirmar la enfermedad y que el médico, a partir de estos resultados, podría tomar una decisión sobre si prolongar el embarazo o adelantar el parto, en caso de ser confirmado el diagnóstico.

También puede observarse que, en los valores de PlGF, el factor de crecimiento placentario, el cual es una proteína que en los seres humanos está codificada por el gen PGF, el factor de crecimiento placentario es un miembro de la subfamilia VEGF, una molécula clave en la angiogénesis y vasculogénesis, en particular durante la embriogénesis presentada en un grupo de mujeres embarazadas con diagnóstico clínico (tanto tardío como temprano) era muy inferior comparado con el grupo de mujeres embarazadas de alto riesgo y con el grupo de mujeres embarazadas normales, y esto tiene una relación directa con el desarrollo del feto. Como fue descrito recientemente, una baja concentración de PlGF está asociada con un bajo peso del recién nacido y, por lo tanto, puede ser una información valiosa para identificar embarazos con potenciales resultados adversos para el feto, y donde se necesita un parto urgente.

Jarne et al.¹⁰, en su estudio descriptivo, evaluaron a la preeclampsia grave de aparición precoz confirmada con biomarcador, donde describieron un caso clínico de preeclampsia grave precoz asociado a SDRA diagnosticado en un hospital de España, donde el diagnóstico de esta patología se basa en la clínica y los factores de riesgo asociados. Recientemente, se ha comenzado a utilizar en el diagnóstico el biomarcador sFlt-1/PlGF. El sFlt-1 es la proteína antiangiogénica, es el receptor del VEGF y PlGF y, al unirse a ellos impide su funcionamiento adecuado, que culmina con disfunción endotelial.

Existen dos formas de este receptor: el de tirosín quinasa unido a la membrana placentaria, el cual transmite las señales angiogénicas (Flt1), y la forma soluble (sFlt-1), cuya única función importante es la captura del VEGF y PlGF.

Además, en varios estudios se ha confirmado que los valores de sFlt-1 correlacionan positivamente con la edad gestacional y que, a partir de las 35 semanas, el aumento de este factor es considerable, presentando valores aumentados cinco semanas antes del desarrollo de PE. El sFlt-1 no es un buen marcador predictor de PE en el primer trimestre de gestación. Por último, también se ha observado que los valores de sFlt-1/PIGF de las mujeres que han padecido una PE se normalizan tras el parto. Se ve, por tanto, que el biomarcador PIGF/sFlt1 actualmente se convierte en uno de los biomarcadores más prometedores, pues su aparición en el plasma y su predicción se presentan seis semanas antes del inicio de los síntomas de PE, siendo muy útil en el segundo trimestre.

Arauz et al.¹¹, en su estudio transversal y comparativo, investigaron la diferencia entre la concentración de factores angiogénicos en preeclampsia e hipertensión gestacional y su relación con el resultado materno y perinatal efectuado en pacientes con distintos grados de preeclampsia en México, del cual deducen que los factores angiogénicos tienen un papel emergente en la estratificación del riesgo en preeclampsia. La estimación de la relación sFlt-1/PIGF puede permitir la identificación de pacientes con alto riesgo de nacimiento inminente y el resultado materno y perinatal adverso. Las concentraciones de factores angiogénicos fueron significativamente diferentes en las enfermedades hipertensivas del embarazo, en comparación con las sanas.

Además, fueron distintos en preeclampsia severa que en preeclampsia leve, hipertensión gestacional leve e hipertensión gestacional severa. Las pacientes con preeclampsia severa tuvieron más resultados maternos adversos que quienes tuvieron hipertensión gestacional y preeclampsia leve e hipertensión gestacional severa.

En todos los casos, los niveles de la relación sFlt-1/PIGF fueron significativamente más elevados en pacientes con hipertensión gestacional y preeclampsia severa, quienes tuvieron resultados maternos y perinatales adversos, en comparación con las que no lo tuvieron.

1.5.3 Antecedentes Nacionales

Como se mencionó previamente en los antecedentes nacionales, no se cuenta actualmente con bastante contenido sobre estos nuevos biomarcadores en la población costarricense, pero se reforzarán los existentes con los internacionales e información que solvente aún más la presente investigación.

Vargas et al.¹², en su estudio analítico, evaluaron el abordaje diagnóstico de la preeclampsia con la utilización de nuevos biomarcadores. Se realizó una búsqueda en las bases de datos de artículos científicos de PubMed, ScienceDirect, Springer y Google Scholar, y destaca que los mecanismos fisiopatológicos, que llevan al desarrollo de la preeclampsia, son un defecto en la invasión trofoblástica y remodelado vascular uterino anormal, lo cual propicia un ambiente hipóxico y de estrés oxidativo en la vasculatura placentaria. Los factores antiangiogénicos implicados en esta alteración vascular son el sFlt-1 y el sEng. Estos agentes pueden ser utilizados para el diagnóstico y la estratificación de riesgo en pacientes con preeclampsia, lo cual permite disminuir la cantidad de hospitalizaciones e intervenciones innecesarias. Específicamente, antes de las 34 semanas, el uso de la relación sFlt-1/PlGF ha demostrado ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de los trastornos hipertensivos del embarazo. Sin embargo, el uso de estos marcadores aún se ve muy limitado por la falta de experiencia en su uso, especialmente en embarazos con condiciones especiales.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1 Definición de Embarazo

Proceso orgánico en el que un embrión se desarrolla dentro de un organismo. Durante la gestación y el parto se produce una importante serie de cambios anatomofisiológicos en el organismo, los cuales estarán relacionados con las demandas metabólicas del feto, placenta y útero, por un lado, y por otro, con los niveles en aumento de las hormonas del embarazo, especialmente la progesterona y los estrógenos. Luego, a partir de la mitad del embarazo, los cambios anatómicos son inducidos por la acción mecánica del útero en crecimiento¹³.

Es relevante conocer la edad gestacional, el tiempo que ha transcurrido desde el primer día del último periodo normal. El inicio de la gestación ocurre, en la mayoría de los casos, dos semanas antes de la ovulación o la unión del óvulo y el espermatozoide. Por otro lado, la edad fetal o del desarrollo es la edad de la concepción, que se calcula a partir del momento de la implantación, seis días después de terminar la ovulación¹³.

El embarazo puede subdividirse en los periodos embrionario y fetal. El periodo embrionario inicia al momento de la fertilización o desde la segunda hasta la décima semana de gestación. Esta es la etapa en la que ocurre la génesis de los órganos. Y el inicio del fetal ocurre ocho semanas después de la fertilización. Para determinar la fecha probable de parto, se utiliza la regla de Naegele, la cual se calcula sumando siete días al primer día del último periodo menstrual y restando tres meses más un año¹⁴.

Al realizar el diagnóstico de un embarazo, se deberá detectar la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) en sangre u orina, la cual se secreta en la circulación materna después de la implantación, que puede ocurrir seis días después de la ovulación. La implantación tardía se ha asociado con un mayor riesgo de pérdida del embarazo. La concentración de hCG se duplicará en promedio cada 30 horas durante los primeros 30 días después de la implantación de un embarazo intrauterino viable; un aumento más lento sugiere un embarazo anormal¹⁴.

La secreción está relacionada con la masa de tejido trofoblástico, de tal manera que una elevación rápida entre la tercera y novena semana del embarazo coincide con la proliferación de la vellosidad trofoblástica inmadura y una extensa capa sincicial. La disminución de la cantidad de tejido trofoblástico, observado normalmente en la décima semana, también se asocia a la de la concentración de hCG en el suero. Desde este momento hasta el término de la gestación existe incremento en el dímero de la hCG, que es proporcional al tamaño placentario y de las vellosidades coriales; de este modo se puede resumir que su elevación se debe a proliferación e invasión placentaria, mientras que su disminución es por la reducción o transformación del tejido trofoblástico¹⁴.

Tabla 1. Valores de la Hormona Gonadotropina Coriónica Humana según semana de embarazo

SEMANAS DE EMBARAZO	RANGOS mUI/ml
3 semanas	5-50 mUI/ml
4 semanas	5-426 mUI/ml
5 semanas	18-7340 mUI/ml
6 semanas	1.080-56.500 mUI/ml
7-8 semanas	7.650-229.000 mUI/ml
9-12 semanas	25.700-288.000 mUI/ml
13-16 semanas	13.300-254.000 mUI/ml
17-24 semanas	4.060-165.400 mUI/ml
25-40 semanas	3-640-117.000 mUI/ml

Fuente: elaboración propia con base en la referencia¹⁴.

2.2 Atención Prenatal

Uno de los principales propósitos de la consulta preconcepcional es la identificación y tratamiento especial de las pacientes de alto riesgo. Lo óptimo es que toda mujer, quien desea quedar embarazada, inicie cuidados antes de la concepción.

El Departamento de Ginecología y Obstetricia, de la Clínica Las Condes, establece que:

Se debe obtener la historia médica personal y reproductiva completa; la historia de salud de la pareja y las conductas de riesgo psicosocial. Se debe realizar un examen físico general, un examen ginecológico, PAP. Hay que desarrollar también exámenes de laboratorio según corresponda (Hematocrito-Hb, Urocultivo, Grupo Rh y Coombs, VDRL, VIH). Se considera que en mujeres sanas se puede comenzar a tomar ácido fólico (400 mg/día), idealmente dos meses antes de la concepción y continuarlo hasta al menos las 12 semanas. Se recomienda ofrecer las vacunas para Rubeola, Varicela o Hepatitis B a las pacientes susceptibles y el embarazo debe evitarse por un mes luego de haber recibido la vacuna, aunque no hay evidencia que sugiera que sean dañinas si se embarazan antes¹⁵.

Esta visita prenatal inicial es importante para valorar y evaluar el riesgo durante el embarazo, y debería ocurrir desde el momento en que este inicia, de preferencia en el primer trimestre. La información de vital importancia incluye los antecedentes médicos y obstétricos de la madre, exploración física y resultados clave de laboratorio. Los objetivos del control prenatal son evaluar el estado de salud de la madre y el feto, establecer la edad gestacional, evaluar posibles riesgos y corregirlos, planificar los controles prenatales e indicar ácido fólico lo antes posible, para la prevención de defectos del tubo neural.

2.3 Control Prenatal

A lo largo del tiempo, se ha determinado el proceso de chequeo a realizar en las mujeres donde se verifique su estado de embarazo. Idealmente, se inicia desde el primer trimestre o en la primera visita de captación del embarazo. Aquí se incluye una adecuada historia clínica con historia familiar y anamnesis lo más detallada posible de la pareja y sus familiares, antecedentes personales patológicos de la madre, antecedentes reproductivos, antecedentes obstétricos, conducta sexual, antecedentes ginecológicos, antecedentes psicosociales y antecedentes personales no patológicos¹⁶.

A la exploración física se le deben identificar los signos de enfermedad sistémica o ginecológica. Se deben registrar el peso y talla maternos, con el fin de establecer el índice de masa corporal, toma de presión arterial, exploración genital y mamaria. Las pruebas complementarias recomendadas son: hemograma, hormona tiroestimulante, grupo sanguíneo Rh, cribado de anticuerpos irregulares o test de Coombs indirecto, glicemia, serología para detectar rubeola, sífilis, antígeno de superficie de la hepatitis B, síndrome de inmunodeficiencia humana, examen general de orina, suplementación con yodo en caso necesario, enviar suplementos vitamínicos, ácido fólico, y es importante favorecer el abandono del tabaco, alcohol y otras drogas ilegales¹⁶.

Los estudios de laboratorio a realizar, como ya se mencionó, son parte del tamizaje para identificar situaciones de riesgo. En el primer trimestre, se lleva a cabo una biometría hemática para detectar anemia y verificar los valores de plaquetas, anticuerpos irregulares entre las semanas 10-24 primero y 34-36 posteriormente; de acuerdo con estos resultados, se le brindará gammaglobulina hiperinmune anti-D en las semanas 28-29 si se encuentra isoinmunización.

El examen general de orina: en la primera visita prenatal se toma una muestra de orina no contaminada, para realizar cultivo y pruebas de sensibilidad. Cualquier resultado positivo se trata con los antibióticos adecuados. En las siguientes visitas, el uso de tiras reactivas para detecciones en orina de proteína, glucosa, esterasa leucocitaria, sangre o cualquier

combinación de marcadores es útil para identificar a las pacientes con un cambio en la composición urinaria basal.

Tabla 2. Exámenes que se solicitan en el Control Prenatal de acuerdo con las semanas de embarazo

Primera cita de control	Hemograma (hematocrito y hemoglobina) Examen general de orina/Urocultivo Grupo sanguíneo, Rh y Coombs indirecto Glicemia en ayunas VDRL/VIH Citología cervical (según semana y criterio de médico) Examen de Chagas (no se realiza frecuentemente) Ultrasonido según indicación del médico
10-15 semanas	Ultrasonido (evaluación de riesgo de aneuploidías)
20-24 semanas	Ultrasonido de anatomía y marcadores de aneuploidías Doppler de arterias uterinas VDRL Evaluación de cérvix
26-28 semanas	Glicemia postprandial (tamizaje DM) Coombs indirecto en Rh (-) no sensibilizado Administración de inmunoglobulina anti-Rho según biodisponibilidad
32-34 semanas	VDRL
32-38 semanas	Ultrasonido Repetir hematocrito-hemoglobina
35-37 semanas	Cultivo perianal del estreptococo grupo B

Fuente: elaboración propia con base en la referencia¹⁶

En el segundo trimestre, el parámetro importante es el tamizaje para diabetes gestacional, el cual debe realizarse entre las semanas 24-28. Existen dos abordajes posibles, y se utilizan de acuerdo con los esquemas que implemente cada región en los diferentes países. En el primero, denominado estrategia de un paso, se utiliza una curva de tolerancia oral a la glucosa, posterior a una carga de 75 gramos, y se evalúa la glucosa plasmática en ayuno, a la hora y dos horas. El diagnóstico de diabetes gestacional se hace cuando cualquiera de las tomas resulte igual o superior a los valores correspondientes.

El segundo abordaje, denominado estrategia de dos pasos, se lleva a cabo de la siguiente manera:

Primero una dosis carga de glucosa con 50g, si el valor a la hora es mayor 140 mg/dl, se procede a realizar el paso 2 que consiste en CTOG de 75 g o 100g en ayuno de acuerdo con el protocolo estipulado en cada país y sus respectivas áreas de salud. Este diagnóstico será positivo cuando al menos 2 de las 4 mediciones de glucosa plasmática (Ayuno 95 mg/dl, 1 hora 180 mg/dl, 2 horas 155 mg/dl y 3 horas 140 mg/dl posteriores a carga de glucosa) son igualadas o excedidas a los valores mencionados. Se realiza el tamizaje con 75g de glucosa con los siguientes puntos de corte para el diagnóstico de diabetes gestacional: glucosa en ayuno >95mg/dl, 1 hora >180mg/dl y a las 2 horas >155 mg/ dl; se requieren dos valores alterados para realizar el diagnóstico¹⁷.

Durante el tercer trimestre, la periodicidad de las citas aumenta a dos semanas a partir de la semana 28; posteriormente será semanal a partir de la 37, continuando así hasta la resolución. Existe un acuerdo generalizado en que la realización entre siete y diez consultas prenatales, durante el embarazo normal, se acompaña de mejores resultados perinatales. Se deberá continuar la evaluación materna con sintomatología específica, así como signos vitales, peso y talla, medición de fondo uterino, movimientos fetales y frecuencia cardiaca fetal en cada consulta.

Como se muestra en tabla 2 en la parte superior, se observan los exámenes que se deben solicitar; aunque, de acuerdo con el área, puede variar, ya que es una guía. Por ejemplo, la

semana 37 es ideal para iniciar la exploración vaginal, con la finalidad de valorar cambios cervicales que constituyan el inicio del trabajo de parto. En esta recta final del embarazo, los estudios de laboratorio se enfocan en la resolución de este, donde se repiten ciertos exámenes, pero que son necesarios para evitar cualquier problema durante el parto. Entre ellos están el hemograma general, los tiempos de coagulación, el ultrasonido de crecimiento, para conocer peso estimado fetal y poder identificar casos de restricción del crecimiento intrauterino o feto pequeño para edad gestacional, tamizaje para infección por estreptococo del grupo B, con un cultivo anogenital entre las semanas 35-37; en caso necesario, dar profilaxis intraparto. De la misma manera se revisará la cantidad de líquido amniótico y la ubicación de la placenta; durante este trimestre se hace el diagnóstico de placenta y vasa previas.

Además, a partir de las 41 semanas hasta la finalización de la gestación, es recomendable que el control prenatal de la gestación normal esté basado en la realización de un test basal y estimación del volumen del líquido amniótico (perfil biofísico modificado) una-dos veces por semana¹⁸.

Tabla 3. Indicaciones de profilaxis intraparto para prevenir enfermedades perinatales por *Streptococo Betahemolítico SGB* basado en el tamizaje entre las 35-37 semanas

Indicación de profilaxis intraparto	Sin Indicación de profilaxis intraparto
Bacteriuria por SGB en embarazo actual (en este caso no es necesario complementar con el cultivo rectovaginal de 35-37 semanas). Colonización por SGB desconocida dentro de seis semanas previas al parto asociado a: Edad gestacional menor a 37 semanas sin cesárea electiva RPO mayor a 18 horas previo al parto. Temperatura superior a 38 grados sin evidencia corioamnionitis. Cultivo rectovaginal positivo para SGB en 35 semanas. Antecedente recién nacido infectado con SGB.	Antecedente de embarazo previo con cultivo rectovaginal positivo. Cesárea electiva sin trabajo de parto ni rotura prematura de membranas (sin resultado cultivo SGB). Cultivo SGB a las 35 semanas negativo, sin importar factores de riesgo.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia¹⁸.

Otra prueba, el perfil biofísico modificado, es una de las pruebas de bienestar fetal que evalúa la presencia o ausencia de diversas variables biofísicas en el feto, mediante ultrasonido y cardiotocografía. Las variables que se deben tomar en cuenta: frecuencia cardíaca analizada por medio de cardiotocografía, movimientos respiratorios, movimientos corporales, tono muscular y líquido amniótico. Las últimas cuatro variables son analizadas a través de ultrasonido; cada variable tiene un valor de 0 o 2, dando un total de 10 como máximo. La toma de decisiones se realiza tomando siempre en cuenta el contexto clínico y no solo el puntaje del perfil biofísico¹⁸.

Al conocer los datos y fechas relevantes que se deben tener presentes en el control durante el embarazo; se debe recalcar que hay datos básicos de suma importancia que no se pueden pasar por alto en el momento de historiar a la paciente. Entre estos están: la edad; los extremos etarios aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad, tanto para la madre como para el feto. Las adolescentes están en mayor riesgo de preeclampsia-eclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y desnutrición materna.

Las mujeres de mayor edad al momento del parto están en mayor riesgo de preeclampsia, diabetes, obesidad, existe mayor riesgo de cesárea, mortinatalidad, placenta adherente y riesgo de aneuploidía fetal. No obstante, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomienda que: “No se utilice la edad materna de 35 años como puntuación de corte para determinar a quién se le ofrecen pruebas de detección y a quién se le indican pruebas invasivas”¹⁸.

Es relevante conocer al grupo de riesgo de embarazadas, para poder diferenciar el porcentaje que tienen de presentar secuelas maternas o fetales. En este caso el aborto es una culminación del embarazo por varias circunstancias; es importante diferenciar entre el embarazo espontáneo y aquel que es producto de técnicas de reproducción asistida. Se debe tomar en cuenta que su uso aumenta los riesgos de mortalidad perinatal (tanto mortinatalidad como muerte neonatal temprana), gestación múltiple, parto prematuro (tanto en gestaciones únicas como múltiples), anomalías congénitas y bajo peso al nacer¹⁸.

En el aborto recurrente, su diagnóstico se hace después de tres o más pérdidas espontáneas consecutivas de un embarazo antes de las 20 semanas de gestación. El aborto recurrente representa una dura experiencia para la paciente, y todo un reto diagnóstico y terapéutico para el médico tratante. Debido a que no se cuenta con una definición consensuada y precisa de este padecimiento, la evaluación clínica de los padres debe ser minuciosa, e incluir la búsqueda de factores genéticos, anatómicos, trombofílicos, endocrinológicos, inmunológicos, infecciosos o de estilo de vida que puedan estar contribuyendo a experimentar dichas pérdidas. No se conoce la asociación fundamentada entre las trombofilias hereditarias y los abortos recurrentes, pero es de gran utilidad la detección de los anticuerpos antifosfolípidos con la patología de trombofilia adquirida¹⁹.

El cuadro clínico se caracteriza por dolor abdominal suprapúbico y/o sangrado transvaginal; sin embargo, en algunos casos, como en el aborto diferido, puede haber un curso asintomático y diagnosticarse en ultrasonidos de rutina. Como abordaje inicial se debe hacer uso de historia clínica y de la exploración física. Respecto a los estudios auxiliares para el diagnóstico, se utilizan la gonadotropina coriónica y el ultrasonido transvaginal. Se define como zona de discriminación el nivel sérico de hCG por encima de niveles >3,500 mIU/ml, del cual se espera ver embarazo intrauterino mediante ultrasonido transvaginal. Por su parte, el uso del ultrasonido transvaginal contribuye a verificar la variedad de aborto¹⁹.

Tabla 4. Tipos de Aborto en el embarazo y sus diferencias

Amenaza de aborto	Presencia de hemorragia genital y/o contractilidad uterina. Sin modificaciones cervicales.
Aborto incompleto	Cuando ha ocurrido la expulsión de una parte del producto de la concepción y el resto se encuentra aún en la cavidad uterina.
Aborto completo	La expulsión del producto de la concepción ha sido total.
Aborto diferido	Se presenta cuando, habiendo ocurrido la muerte del producto de la concepción, no se expulsa en forma espontánea. Esta entidad supone un lapso entre la muerte ovular y la elaboración del diagnóstico.

Aborto en evolución	Es el que se caracteriza por la presencia de hemorragia genital persistente, actividad uterina reconocible clínicamente y modificaciones cervicales (borramiento y dilatación) incompatibles con la continuidad de la gestación.
Aborto inevitable	Variedad que hace imposible la continuación de la gestación, generalmente por la existencia de hemorragia genital o ruptura de membranas, aun sin modificaciones cervicales o actividad uterina reconocible.
Aborto séptico	Cualquiera de las variedades anteriores en las que se agrega infección intrauterina.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia¹⁹.

Por otro lado, los antecedentes familiares detallados son útiles para determinar cualquier incremento en el riesgo de enfermedades hereditarias, que pueden afectar a la madre o al feto durante el embarazo o al feto después del parto, como es el caso de los antecedentes familiares de tromboembolia, defectos del nacimiento, como las anomalías cardíacas e historial médico de familiares en primer grado, en específico la diabetes.

La mortinatalidad: si el fallecimiento fue resultado de un suceso no recurrente, como prolapso del cordón o lesión traumática, entonces el embarazo actual tiene un riesgo similar al del embarazo anterior. Sin embargo, estos pueden sugerir una anormalidad citogenética, síndrome de malformación estructural o hemorragia fetomaterna. Es vital la revisión del expediente médico, incluyendo necropsia, patología placentaria y cariotipo, en caso de haberse obtenido¹⁹.

Los antecedentes de embarazos prematuros conllevan mayor riesgo de parto prematuro en los siguientes embarazos. El riesgo de que ocurra esto aumenta en proporción directa con el número de partos prematuros anteriores, y disminuye con cada parto subsiguiente que sea a término. Otro factor de riesgo asociado a parto pretérmino es la longitud cervical corta,

medida por ultrasonido transvaginal, la cual se define como una longitud menor a 25 milímetros antes de las 28 semanas de gestación.

Esta asociación es proporcional a la longitud cervical; por lo tanto, cuanto más corto sea el cérvix, mayor será el riesgo de parto pretérmino. La distensión uterina excesiva puede aumentar la contractilidad miometrial, la secreción de prostaglandinas, la expresión de conexina y la concentración de receptores de oxitocina en el miometrio. La enfermedad cervical puede ser consecuencia de un problema congénito del cuello uterino hipoplásico, traumatismo quirúrgico en una conización cervical o lesión traumática de la integridad estructural del cérvix, que produce incompetencia cervical durante el segundo trimestre del embarazo. Puede haber fenómenos alérgicos, ya que el útero es una fuente rica de mastocitos, cuya destrucción farmacológica induce contractilidad miometrial.

Se han detectado eosinófilos en líquido amniótico de pacientes en trabajo de parto pretérmino, lo que sugiere una respuesta inmunológica anormal producto de una reacción alérgica. Los trastornos endocrinos, los cuales causan alteraciones en las concentraciones séricas maternas de estrógenos, progesterona, cortisol y sulfato de dehidroepiandrosterona, están involucrados en la génesis del parto pretérmino, ya sea en forma primaria o como consecuencia de procesos infecciosos.

Las infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto genital y enfermedad periodontal, presentes en el embarazo actual, se han visto asociadas a riesgo aumentado de parto pretérmino, donde los gérmenes aislados más comunes son *Ureoplasma*, *Fusobacterium* y *Mycoplasma*. En estas pacientes con trabajo de parto pretérmino con membranas intactas, la frecuencia de cultivos positivos de líquido amniótico es bajo, y con membranas rotas se eleva el doble al anterior.

Por otro lado, la isquemia uteroplacentaria aumenta la producción de renina en el útero, y las membranas fetales tienen un sistema renina-angiotensina funcional. Cuando la isquemia uteroplacentaria es severa conduce a la necrosis decidual y hemorragia, la misma que genera trombina que puede activar la vía común del parto.

Algunos factores de riesgo asociados con el comportamiento incluyen bajo peso materno preconcepcional, fumado, abuso de sustancias y periodo intergenésico corto. Con respecto al fumado, el riesgo aumenta con el número de cigarrillos fumados al día. El tabaquismo, a su vez, se relaciona también con bajo peso al nacer, óbito fetal, e incluso en últimos estudios se ha relacionado con desórdenes hipertensivos del embarazo²⁰.

En la actualidad, se ha añadido un elemento como lo es el estrés materno, el cual es un elemento que activa prematuramente el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, dando inicio al parto pretérmino, ya sea aumentando los niveles séricos de estrógenos que estimulan la contracción miometrial o disminuyendo la progesterona, la que mantiene la quiescencia uterina. El riesgo de recurrencia también se eleva a medida que es menor la edad gestacional del parto prematuro anterior. Las causas comunes de morbilidad perinatal en lactantes prematuros incluyen síndrome de insuficiencia respiratoria, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, sepsis, apnea, retinopatía del prematuro e hiperbilirrubinemia²¹.

Otro factor de gran relevancia que se debe revisar durante el control ginecológico es la isoimmunización por Rh o incompatibilidad ABO, ya que aquellas pacientes Rh negativo, sin evidencia de isoimmunización anti-D, deben recibir inmunoglobulina Rh 300 microgramos a las 28 semanas de gestación. En pacientes con sensibilización Rh puede darse seguimiento con valoraciones maternas o amniocentesis, para determinar el tipo de sangre del feto, seguido de amniocentesis en serie o mediciones en serie de la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media, al igual que muestras de sangre fetal por medio de cordocentesis²².

A nivel de presión arterial; el patrón normal de mediciones de presión arterial consiste en un descenso respecto a la línea base durante el primer trimestre, que llega a su punto más bajo en el segundo trimestre y se eleva un poco en el tercer trimestre, aunque no tan alta como los niveles basales. Las mediciones repetidas de presión arterial de 140/90 mm Hg, tomadas con un intervalo de seis horas, deben considerarse evidencia de preeclampsia o hipertensión gestacional. Los episodios previos aumentan el riesgo de hipertensión en el

embarazo actual, en especial si existe hipertensión crónica o enfermedad renal. Los antecedentes de producto con trastorno genético o anomalía congénita, en una mujer con antecedentes de un feto con una anormalidad cromosómica, son los de la indicación para pruebas citogenéticas, aunque es posible que a esto le anteceda una detección en el primer o segundo trimestres y ecografía.

Otros datos en los signos vitales que presentes anormalidades pueden conducir al diagnóstico de muchas complicaciones obstétricas importantes como la fiebre, que se define como una temperatura corporal de 38 °C o más, puede ser indicación de corioamnionitis. En caso de sospecha, es necesario considerar la amniocentesis para examen microscópico y cultivo. La presencia de taquicardia en la madre puede ser signo de infección o anemia. La taquicardia leve aislada (>100 latidos/min) debe evaluarse y recibir seguimiento, al igual que las taquiarritmias maternas; sin embargo, se ha observado que la frecuencia cardíaca materna aumenta durante el embarazo²¹.

2.4 Cambios Fisiológicos Maternos

A nivel cardiovascular, se inicia con el crecimiento del útero, la elevación del diafragma, el edema periférico en miembros inferiores, la taquicardia sinusal leve, la distensión venosa yugular y el desplazamiento lateral del ápex del ventrículo izquierdo por un desplazamiento, que son normales en las mujeres gestantes. Se produce un incremento tanto en la masa miocárdica como en el volumen intracardiaco. El volumen sanguíneo se acrecienta significativamente:

Inicia alrededor de la semana 6 de gestación y junto con la expansión del volumen plasmático existe además una redistribución del flujo sanguíneo, la cantidad de sangre enviada hacia el útero y la placenta es de un 25% del gasto cardíaco durante la gestación, de igual manera la irrigación hacia la piel, riñones y glándulas mamarias también aumenta significativamente²².

El aumento del volumen plasmático y la producción de estrógeno por parte de la placenta estimula al sistema renina-angiotensina que, a su vez, provoca mayores concentraciones circulantes de aldosterona, la cual promueve la reabsorción de sodio y la retención de agua. Igualmente, la progesterona también participa en la expansión del volumen plasmático y el aumento en la capacitancia venosa. Por ello, el aumento del gasto cardíaco llega a ser el doble de lo normal a la semana 20 de embarazo, y se debe a varios factores: el aumento del volumen plasmático que aumenta la precarga por el retorno venoso; al igual que el volumen de eyección del ventrículo izquierdo; esto, agregado al incremento en la frecuencia cardíaca y a la reducción de las resistencias vasculares periféricas en la poscarga, contribuyen al aumento del gasto cardíaco²³.

Existe un síndrome de hipotensión supina, que se caracteriza por hipotensión, bradicardia y síncope. En las mujeres que lo padecen hay particular sensibilidad a la compresión de la vena cava, debido a una reducción en la capacitancia de las venas colaterales. El cambio a una posición de decúbito lateral hacia la derecha o izquierda aliviará la compresión de la vena cava, con un aumento en el retorno venoso al corazón y restauración del gasto cardíaco y la presión arterial²³.

La frecuencia cardíaca materna aumenta en etapas tempranas del embarazo y se mantiene constante en el tercer trimestre, durante el cual alcanza un aumento de aproximadamente 20 latidos por minuto con respecto a los valores previos. Todos estos incrementos en los parámetros circulatorios podrían hacer suponer que la tensión arterial en la mujer embarazada también debería incrementarse normalmente; no obstante, durante el embarazo, la tensión arterial media disminuye de manera paulatina hasta llegar a su punto más bajo en la semana 18 de embarazo, y a partir del último trimestre comienza a subir hasta llegar a unas cifras cercanas a las de antes del embarazo. Es importante señalar que la reducción de la presión arterial involucra tanto a la sistólica como la diastólica; sin embargo, la reducción de la tensión arterial diastólica es mayor.

A nivel de presión venosa, esta aumenta de modo progresivo en las extremidades inferiores, en particular cuando la paciente está en posición supina, sentada o de pie. La

elevación en la presión venosa puede causar edema y venas varicosas. Entre los factores de riesgo, que acompañan esta enfermedad, se menciona un aumento en el volumen de sangre circulante, expansión del útero, aumento de peso, cambios hormonales y reducción en la actividad física, así como cambios plasmáticos en el sistema venoso y un aumento en el nivel de fibrinógeno y los factores de coagulación VII, VIII, IX y X y el factor de Von Willenbrand²⁴.

Ente otros factores, que inducen al desarrollo de dicha insuficiencia durante el embarazo, se pueden distinguir: las actividades diarias donde la gestante deba permanecer de pie, el intervalo entre embarazos, la multiparidad, la edad, el componente hormonal, específicamente la progesterona provoca numerosos efectos sobre el sistema vascular, mediante los receptores de estas hormonas ubicados en las venas safenas, donde puede provocar dilatación venosa e insuficiencia valvular en el embarazo, por la relajación del músculo liso y de las fibras de colágeno.

De igual forma, los estrógenos tienen un efecto similar y, además, pueden causar un deterioro en la conexión y síntesis de las fibras de colágeno y afectar la síntesis de prostaglandinas y óxido nítrico, una molécula con un fuerte efecto vasodilatador. Según lo anterior, la progesterona relaja las paredes musculares de los vasos sanguíneos, lo que dificulta mover la sangre desde la parte inferior del cuerpo hacia el corazón.

El factor mecánico o la compresión de las venas iliacas y la cava inferior, debido al peso del útero en crecimiento, ejerce presión y favorece la presencia de várices en miembros inferiores. A medida que el bebé crece y el útero se agranda, las venas se vuelven aún más prominentes, proceso que a su vez puede conducir a insuficiencia venosa y edema de la pierna. La estasis venosa y su consecuente hipertensión en el segmento insuficiente provocan que la sangre se acumule en las piernas, lo cual genera que el líquido de las venas ingrese a los tejidos de los pies y tobillos, con la concomitante hinchazón.

En un alto porcentaje de las mujeres que desarrollan problemas con venas varicosas en el embarazo, los síntomas aparecen durante el primer trimestre. Pueden verse afectadas con edema en las piernas, que se resuelve después del nacimiento, y el dolor es el síntoma más común; aunque también se han visto en estudios: calambres nocturnos, pesadez, prurito, cambios de coloración en la piel alrededor de la vena varicosa, lo cual mejora a los tres o cuatro meses después del nacimiento, y hay presencia de eczema causada por insuficiencia venosa crónica, trombosis venosa superficial y úlceras venosas²⁵.

A nivel de electrocardiograma, se puede incluir que el intervalo PR puede estar acortado en el tercer trimestre, comparado con el primer y el segundo trimestre del embarazo. Esto puede deberse a un acortamiento de la conductibilidad atrioventricular y como resultado de la taquicardia que acompaña al embarazo. El eje cardiaco está desviado a la izquierda, lo cual se atribuye a la elevación del diafragma a medida que el embarazo avanza. Es significativa la presencia de ondas Q en las derivaciones DIII y aVF en el segundo y tercer trimestre del embarazo; esto se puede deber a la modificación de la posición del corazón. Además, existe un aumento del intervalo QTc, y puede deberse a un aumento de la frecuencia cardíaca.

Esto podría estar vinculado con los cambios en los patrones de despolarización y repolarización ventricular durante el embarazo, como una consecuencia compleja de los cambios en varios mecanismos regulatorios que ocurren durante un embarazo normal. También pueden deberse a un aumento de los agentes vasopresores circulantes o pueden reflejar los cambios de posición. Los cambios en repolarización ventricular pueden provocar una depresión del segmento ST o aplanamiento de ondas T²⁶.

Los cambios a nivel pulmonar y respiratorios durante el embarazo pueden comenzar muy temprano; desde la cuarta semana de gestación se observa una dilatación de los capilares de la mucosa nasal, orofaríngea y laríngea, y esta condición puede predisponer al desarrollo de epistaxis durante el embarazo que, en general, es autolimitada.

Existe aumento del volumen por minuto, aumento del consumo de oxígeno, disminución del volumen de reserva espiratorio y del volumen residual, con una disminución de la capacidad residual funcional, y los autores Cabello et al. lo explican con base en que:

El volumen corriente (volumen que se inspira y se expira en una ventilación tranquila 500 ml) aumenta; pero en el tercer trimestre este volumen de reserva aumenta, como resultado de la disminución de la capacidad residual funcional (volumen de reserva espiratorio + volumen residual = 2400 ml). Y todos estos cambios son debidos a un aumento de la progesterona, la cual actúa estimulando el centro respiratorio²⁷.

Por lo tanto, las consecuencias de esta alteración en la ventilación serán una reducción de la PaCO₂ que se traduce en hipocapnia, con aumento de la excreción renal de bicarbonato que determina una leve alcalosis respiratoria. Ya que la pO₂ aumenta y la pCO₂ disminuye, mientras que el bicarbonato para amortiguar este cambio disminuye, se puede concluir que durante el embarazo se observa una alcalosis respiratoria leve compensada. La hiperventilación materna puede tener un efecto protector, en cuanto a prevenir las exposiciones del feto a altas tensiones de CO₂, que pueden afectar de manera adversa el desarrollo del control respiratorio y otros mecanismos reguladores críticos.

La disnea parece ser debida a cambios en la conformación de la pared torácica, a la posición del diafragma y a alteraciones en la sensibilidad del centro respiratorio. El crecimiento del útero grávido produce el ascenso diafragmático, lo que condiciona una disminución de la capacidad residual funcional y de la capacidad pulmonar total; sin embargo, a causa del aumento en la circunferencia torácica, provocado por la relajación de los músculos intercostales, y también debido a la relajación del músculo liso bronquial, la capacidad vital permanece sin cambios²⁷.

A nivel renal, el riñón aumenta un centímetro de longitud durante el embarazo; como consecuencia del incremento del volumen vascular renal, la dilatación del sistema colector o hidronefrosis fisiológica del embarazo se debe a una mayor secreción de prostaglandinas, que contribuyen a un aumento de la incidencia de reflujo vesicoureteral, y puede mantenerse

hasta las 12 semanas postparto. La disminución de las resistencias vasculares periféricas por efecto hormonal, con la consecuente reducción de la tensión arterial media, trae como consecuencia una mayor activación del sistema renina angiotensina aldosterona, que favorece la retención de sodio y una mayor expansión del volumen plasmático. En relación con todos estos cambios, los riñones incrementan su tamaño por el aumento del volumen vascular e intersticial, dando como resultado la hidronefrosis fisiológica, aumentando tanto el flujo plasmático renal como la tasa de filtración glomerular.

El aumento de la tasa de filtración glomerular se traduce en la disminución de las concentraciones séricas de creatinina y urea; esta reducción fisiológica es especialmente importante de considerar en la clínica, ya que la presencia de niveles normales de creatinina y urea séricas en la mujer embarazada pueden ser indicativos de falla renal incipiente.

Se mantiene un equilibrio del agua y conservan intacto el mecanismo de concentración y dilución. A nivel de electrolitos, a pesar del aumento de aldosterona, el potasio está discretamente elevado, debido al aumento de progesterona y su efecto antimineralocorticoide. Y en el calcio existe un aumento de calcidiol, lo cual favorece la absorción intestinal de este; consecuentemente, existe mayor carga filtrada y también mayor incidencia de litiasis, a pesar de la excreción de inhibidores como citrato y magnesio.

La síntesis de uratos permanece constante, pero su aclaramiento aumenta, causando una discreta hipouricemia de valores entre 2,5 a 4 mg/dl en las primeras semanas, posiblemente por disminución de la reabsorción tubular. En la fase final del embarazo vuelve a su tasa normal. Existe aminoaciduria, excepto para arginina y también glucosuria, acompañada de otros azúcares como lactosa o fructosa, cuyo mecanismo es tanto un aumento de carga filtrada como un defecto tubular primario.

Aunque existen dichos cambios funcionales en los túbulos proximales y los túbulos colectores, no se relaciona con variaciones en los niveles de glucosa sérica. La absorción de proteínas sufre un cambio similar, y su presencia en orina también se vuelve normal con proteinuria, aunque la cantidad siempre debe ser menor a 300 mg/24 h o 30 mg/dl, según la

literatura. El aumento en las concentraciones urinarias de glucosa contribuye a la mayor susceptibilidad de las embarazadas a presentar infecciones de vías urinarias.

A pesar de que la presencia de glucosa y proteínas en orina durante el embarazo se vuelva habitual, es muy importante monitorizar las variaciones a lo largo de la gestación, ya que pueden ser indicios de problemas serios, como la diabetes gestacional o la preeclampsia.

La actividad de la renina aumenta al principio del primer trimestre del embarazo, y sigue elevándose hasta el final de este. Esta enzima participa de manera esencial en la conversión de la angiotensina en angiotensina I, que de modo subsiguiente forma el potente vasoconstrictor angiotensina II. Las concentraciones de angiotensina II también aumentan durante el embarazo, pero no ocurren la vasoconstricción e hipertensión que podrían esperarse. La angiotensina II también es un potente estímulo para la secreción corticosuprarrenal de aldosterona, que, junto con la arginina vasopresina, promueve la retención de sal y agua durante el embarazo²⁸.

Durante el embarazo, el aumento en la secreción hipofisaria de vasopresina se equilibra en gran medida con la producción placentaria de vasopresinasa. Al no aumentar de manera suficiente la secreción de vasopresina, pueden desarrollar un trastorno parecido a la diabetes insípida, que se caracteriza por diuresis masiva y profunda hipernatremia. Se han descrito casos donde las concentraciones maternas de sodio alcanzan 170 mEq/l ²⁸.

A nivel gastrointestinal, el estómago se desplaza hacia arriba y los intestinos delgado y grueso se extienden hacia regiones más posterolaterales. A nivel bucal hay un incremento en la salivación, aunque es posible que esto se deba en parte a la dificultad de deglución que se asocia con las náuseas. Es posible que las encías se vuelvan hipertróficas e hiperémicas; con frecuencia también se vuelven tan esponjosas y friables que sangran con facilidad, debido al aumento en el estrógeno sistémico. La producción gástrica de ácido clorhídrico varía y a veces es exagerada, pero por lo general es menor. El embarazo se asocia con una mayor producción de gastrina, que aumenta el volumen y la acidez de las secreciones gástricas.

Se disminuye la peristalsis esofágica y la mayoría de las mujeres reportan síntomas de reflujo en el primer trimestre por la disminución en motilidad, aumento en acidez de las secreciones gástricas y reducción en la función del esfínter esofágico inferior. Los tiempos de tránsito intestinal disminuyen en el segundo y tercer trimestre, en tanto que en el primero y el posparto son similares.

Esto ocurre por el aumento en las concentraciones circulantes de progesterona. No obstante, la evidencia experimental sugiere que las concentraciones elevadas de estrógeno tienen una participación esencial, a través del aumento en la liberación de óxido nítrico de los nervios no adrenérgicos, no colinérgicos, que modulan la motilidad gastrointestinal. El vaciado de la vesícula biliar se vuelve más lento en el embarazo y a menudo es incompleto. La estasis biliar del embarazo aumenta el riesgo de formación de cálculos de la vesícula, aunque no se altera de manera apreciable la composición química de la bilis.

La morfología del hígado no cambia durante un embarazo normal, aunque existe un grado de reducción en las concentraciones de albúmina en plasma, en comparación con la poca disminución de globulinas plasmáticas. Este descenso en la proporción de albúmina/globulina imita las enfermedades hepáticas en personas no embarazadas. Es posible que la actividad de la fosfatasa alcalina en suero se duplique, como resultado de las isoenzimas de fosfatasa alcalina que produce la placenta²⁸.

A nivel hematológico, debido a la ausencia de la menstruación, los requerimientos de hierro disminuyen durante el primer trimestre del embarazo, y es a partir del segundo trimestre que comienzan a aumentar gradualmente, como respuesta a la producción elevada de eritrocitos maternos y la aceleración del crecimiento, tanto placentario como fetal. Este aumento está mediado por el aumento de la secreción de eritropoyetina a nivel renal; sin embargo, a pesar de este incremento eritrocitario, en la mujer embarazada se registra una disminución fisiológica de la concentración de hemoglobina, como producto de un proceso que semeja a una hemodilución, que es consecuencia del gran aumento de volumen plasmático, lo que llaman anemia fisiológica del embarazo.

Se estima que por esta mayor necesidad se debe cubrir un gramo adicional de hierro. Esto ocurre como resultado de una mayor expansión vascular, respecto al aumento de la eritropoyesis necesaria para aumentar la disponibilidad de hierro. Sobre esta base, se recomienda reducir el punto de corte para definir anemia en la gestación a una Hb de 11 g/dl cuando en la no gestante es de 12 g/dl. Estos cambios en las concentraciones de hemoglobina, en el segundo y tercer trimestre, determinan que la prevalencia de anemia sea más alta en el segundo trimestre y disminuya al final del tercer trimestre. Debido a que la placenta transporta de manera activa esta sustancia de la madre al producto, en general el feto no está anémico, a pesar de que la madre sufra una grave deficiencia.

El tamaño de los eritrocitos aumenta un poco, y esto no debe confundirse con una deficiencia de vitaminas B12 o folatos, como en el caso de la anemia megaloblástica; este aumento de tamaño se explica por la acción de la eritropoyetina que, al estimular la producción de eritrocitos, favorece la presencia de formas eritrocitarias, que son más grandes que el eritrocito maduro²⁹.

Al respecto de los leucocitos, existe un aumento del número de leucocitos totales con valores que van de 6,000 hasta 18,000/mm³, aunque los valores más elevados se pueden observar en relación con el estrés del trabajo de parto. Al respecto de los conteos totales de plaquetas, varios estudios han demostrado que existe una trombocitopenia leve en la mujer embarazada, en particular durante el tercer trimestre, y el mecanismo que se propone también es la hemodilución. Por otro lado, también se observa un aumento del tamaño de las plaquetas, lo cual puede verse reflejado en el volumen plaquetario medio³⁰.

Dicho lo anterior, se presentan: aumento de la agregación plaquetaria, incremento de la prostaciclina en vasos maternos y fetales, disminución marcada de la sensibilidad de las plaquetas a la prostaciclina, y disminución de la formación del monofosfato cíclico de adenosín. Además, se observa un aumento de la prostaciclina, sustancia antiagregante y vasodilatadora, pero se demuestra una disminución de la sensibilidad plaquetaria a esta en el tercer trimestre del embarazo, lo que explica la tendencia a la agregación plaquetaria³⁰.

Respecto del sistema de la coagulación previamente mencionado, durante el embarazo existe un marcado aumento de los factores VII, VIII, X, XII, factor de Von Willebrand y del fibrinógeno. Estos cambios se han explicado por el efecto de síntesis proteica, a nivel hepático, que producen los niveles elevados de estrógenos; por esta misma razón, el tiempo parcial de tromboplastina se ve disminuido hasta en cuatro segundos, mientras que el tiempo de protrombina o trombina no se alteran. De la misma forma los niveles de anticoagulantes naturales, en especial de la proteína S, disminuyen, mientras que la proteína C y la antitrombina permanecen sin cambios.

Las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno empiezan a aumentar los niveles de unos 1.5 a 4.5 g/L durante el tercer mes, y luego se incrementan de manera progresiva a casi el doble para el final de la gestación. Es posible que el aumento en la síntesis hepática de fibrinógeno se deba a los mayores niveles de estrógeno durante el embarazo.

Las concentraciones de factor V apenas aumentan y el factor XI disminuye de modo leve hacia el final del embarazo, en tanto que el factor XIII (factor estabilizador de la fibrina) tiene una reducción apreciable de la mitad de lo normal al término del embarazo. En el primer y segundo trimestres ocurre una disminución en la forma libre de proteína S, la cual permanece baja durante el resto de la gestación³¹.

A nivel endocrino, la función del eje hipotalámico-hipofisiario es crucial para ayudar a la madre y al feto a afrontar el estado hipermetabólico que demanda el embarazo. Los niveles de muchas de las hormonas liberadoras hipotalámicas aumentan, y a esto contribuye la placenta, que de manera normal expresa y libera hormona liberadora de gonadotropina y la hormona liberadora de corticotropina. La hipófisis incrementa tres veces su tamaño, principalmente como consecuencia de la hipertrofia e hiperplasia de las células que producen prolactina en el lóbulo anterior.

La corteza suprarrenal del feto es mucho más grande que su contraparte adulta. Desde el segundo trimestre hasta el término, la gran masa interna de la glándula suprarrenal se conoce como la zona fetal; este tejido se sustenta en factores únicos del estado fetal y presenta una

rápida regresión después del nacimiento. Por último, la zona externa se convierte en la mayoría de la corteza posnatal y adulta.

El embarazo normal produce un estado de hipercortisolismo fisiológico, provocado por la producción placentaria de las hormonas mencionadas, que aumentan la producción de cortisol. Además, existe una disminución de la función normal del circuito de retroalimentación negativa a nivel de hipófisis-hipotálamo, lo cual evita que exista una menor producción de factores liberadores hipotalámicos. Este aumento del cortisol hace más complicado el diagnóstico de estados de aumento o deficiencia de cortisol. Los cambios metabólicos se pueden observar con un estado anabólico en la madre, que lleva a un aumento en las reservas de grasa y pequeños aumentos en la sensibilidad a la insulina³¹.

A diferencia, el embarazo tardío se identifica como un estado catabólico con una resistencia a la insulina aumentada, lo que resulta en mayores concentraciones de glucosa y ácidos grasos libres, permitiendo su mayor utilización como sustrato para el crecimiento fetal. Las células beta del páncreas, encargadas de la secreción de insulina, presentan hiperplasia durante el embarazo, resultando en un aumento en su producción de insulina y en mayor sensibilidad a la misma al inicio del embarazo, seguida por una resistencia progresiva a la insulina. La resistencia a la insulina en la madre comienza en el segundo trimestre y presenta un pico en el tercer trimestre.

Al momento de la expulsión de la placenta, las concentraciones de muchos esteroides disminuyen de manera precipitada, con vidas medias de minutos. La progesterona plasmática desciende a niveles de fase lútea luego de 24 horas después del parto, y a niveles de fase folicular en el curso de varios días. La remoción del cuerpo amarillo produce una caída a niveles foliculares en el curso de 24 horas. El estradiol alcanza niveles de la fase folicular en uno a tres días después del parto.

Además, la prolactina sérica, la cual se eleva durante el embarazo, disminuye con el inicio del trabajo de parto y luego exhibe patrones variables de secreción que dependen de si ocurre el amamantamiento. El parto se asocia con una elevación repentina, a la que le sigue

un descenso rápido en las concentraciones séricas durante 14 días en la madre no lactante, aproximadamente. En mujeres que no se encuentran en periodo de lactancia, el regreso al funcionamiento cíclico y ovulación normales puede esperarse en el curso de tres meses, donde la ovulación inicial ocurre en un promedio de nueve a diez semanas después del parto. En mujeres con lactación activa, la prolactina puede causar una persistencia de la anovulación. Se cree que los picos de esta actúan sobre el hipotálamo, inhibiendo la secreción de hormona liberadora de gonadotropina. La administración exógena de esta hormona durante esta época induce una respuesta hipofisaria normal, y puede ocurrir ovulación ocasional espontánea, incluso durante la lactación³².

2.5 Unidad Materno Fetal

En la actualidad, es viable estudiar la genética, fisiología, anatomía y bioquímica fetal a través de ecografía, fetoscopia, muestras de vellosidades coriónicas, amniocentesis y muestras de sangre obtenidas del cordón umbilical y cuero cabelludo del feto. Ahora es necesario considerar la embriología y la fisiología fetoplacentaria, cuando se proporciona atención directa a las pacientes. Actualmente, algunos centros médicos realizan oximetría de pulso, electroencefalogramas y monitoreo de frecuencia cardíaca del feto, para determinar su estado de oxigenación.

2.6 Placenta

La placenta, considerada como un órgano endocrino, produce diversas hormonas como gonadotropina coriónica humana, estrógenos, progesterona, lactógeno placentario, entre otras. Almacena glucógeno mientras el hígado se capacita para hacerlo, constituye una barrera que, si bien no impide totalmente el paso de microorganismos y sustancias dañinas al producto, sí lo protege al regular el paso de sustancias capaces de dañarlo.

Se encuentra formada por el corion frondoso, de origen embrionario, y por la decidua basal, que es el endometrio decidualizado. El buen funcionamiento placentario depende de

factores fetales y maternos, entre los que se cuentan la cantidad y calidad del flujo sanguíneo materno hacia las vellosidades coriales, y la estructura histológica de ellas³³.

2.7 Desarrollo preimplantacional humano

Posteriormente al proceso de la ovulación, el endometrio desarrolla su patrón típico de secreción por influencia de la progesterona del cuerpo lúteo. El máximo punto de desarrollo ocurre una semana después de la ovulación, lo cual coincide con el tiempo esperado para la implantación de un óvulo fertilizado.

La primera segmentación ocurre en promedio durante dos días posteriores a la unión celular entre el óvulo y el espermatozoide. A medida que el producto se va dividiendo, la actividad peristáltica de las trompas uterinas lo transporta lentamente hacia el útero, en un trayecto que toma de seis a siete días. Al mismo tiempo, una serie de divisiones crean una esfera hueca, el blastocisto, que entonces se implanta dentro del endometrio. La mayoría de las células de la pared del blastocisto son trofoblásticas, y solo unas cuantas están destinadas a convertirse en el embrión. El blastocisto de 58 células se diferencia en cinco células productoras del embrión, la masa celular interna, y las 53 células restantes forman el trofoblasto placentario.

Durante el periodo embrionario, existen centros vellosos, en los que pueden distinguirse el mesodermo coriónico angioblástico y un espacio intervelloso verdadero, que contiene sangre materna. Durante la tercera semana aparecen los vasos sanguíneos fetales en las vellosidades coriónicas. En las siguientes semanas se desarrollará el aparato cardiovascular y, en consecuencia, se establece la circulación real dentro del embrión y entre este junto con las vellosidades coriónicas. Alrededor del término de la cuarta semana, el saco coriónico tiene 3 cm de diámetro y el embrión 5 mm de longitud.

Dicho segmento se logra desarrollar por los siguientes eventos importantes: maduración final del ovocito, fertilización, transición de ovocito a cigoto, proliferación, diferenciación celular y formación del blastocisto. En este último se originan las células trofoblásticas, y

tiene una importante contribución en los tejidos extraembrionarios (placenta y membranas) y procesos de desarrollo temprano de la gestación.

En la primera semana de formación del blastocisto humano, el trofoblasto está formado por una capa externa de células epiteliales escamosas aplanadas adyacentes una con otra y contenidas dentro de la zona pelúcida. Esta capa de células que se encuentran junto con el ectodermo del embrión forma lo que también se denomina trofoectodermo, el cual será el epitelio responsable para la evolución de la placenta. Una condición necesaria para la implantación es que se pierda la zona pelúcida, y que el blastocisto se ponga en contacto directo con el endometrio³⁴.

2.8 Decidualización

Durante el proceso de implantación, se acerca la etapa de decidualización en el endometrio humano. Este involucra distensión de las células del tejido conectivo y cambios en la matriz extracelular. También incluye cambios de remodelación temprana en las arterias espirales deciduales, con el crecimiento y vacuolización endotelial acompañados de desorganización del músculo liso vascular. Al instante los leucocitos se incrementan, principalmente por infiltración de macrófagos y células naturales, para actuar en la remodelación vascular temprana. Se diferencia por una disminución de linfocitos llamados Th1 y un incremento de linfocitos Th2. Y para todo el procesamiento adecuado del tejido y de las moléculas reguladoras, se producen localmente proteasas y metaloproteinasas de matriz.

En dicha etapa persiste la modificación de las células estromales endometriales, las glándulas uterinas, los vasos y la población de células inmunes uterinas. Puede estar ausente el blastocisto e inicia en la fase secretoria tardía del ciclo menstrual, la cual es regulada por progesterona y agentes regulatorios que elevan los niveles de Adenosín Monofosfato Cíclico.

Como se menciona previamente, se localizan elevados varios tipos de leucocitos, como linfocitos T, pocos linfocitos B, macrófagos y células asesinas naturales. Sin embargo, después de la ovulación se ha observado un incremento de las células asesinas o killers, las cuales se diferencian en células asesinas pero uterinas, que son fenotípicas y funcionalmente diferentes de aquellas circulantes y no tienen actividad citolítica, pero se encuentran estrechamente relacionadas con células estromales, trofoblasto, rodeando vasos y glándulas. Son parte relevante del proceso de la angiogénesis, donde liberan alta cantidad de citoquinas, y su presencia en la fase secretoria tardía o decidua temprana parece ser importante en el mantenimiento de la decidualización³⁵.

2.9 Implantación del blastocisto

Este consiste en la interacción de las células del trofoblasto y el endometrio. El tejido endometrial alcanza un estado receptivo, donde se expresan moléculas que son necesarias para el proceso de implantación y posterior invasión del blastocisto. Se da en un periodo corto de tiempo, mencionado en los artículos de revisión como ventana de receptividad entre el día 20 y 24 del ciclo menstrual. Previo a este proceso, el endometrio se encuentra cubierto por una delgada capa de mucina llamada glicocálix, la cual evita la adhesión del blastocisto.

Se puede dividir en cuatro fases: precontacto, aposición, adhesión e invasión. La fase de precontacto consiste en que el blastocisto, previamente a la implantación, toma posición dentro de la cavidad uterina sobre el tejido endometrial, permanece inmóvil y se orienta y asume una cierta polaridad, con el polo embrionario hacia el endometrio, para permitir más adelante la adecuada formación placentaria.

En la fase de aposición, la cual ocurre entre el quinto y octavo día del desarrollo embrionario, el blastocisto comienza a situarse y buscar un lugar en el útero donde adherirse e implantarse. El blastocisto orienta su masa celular interna en el polo, en el que el trofoectodermo se va a adherir al epitelio endometrial. Entra en contacto con la superficie luminal del endometrio y establece contacto con los pinópodos. Para esto se debe recordar que los pinópodos absorben parte del fluido proceso llamado pinocitosis, y cuando se trata

de macromoléculas es la endocitosis, siempre presente en la cavidad uterina, la que acerca al blastocito al endometrio y favorece el contacto entre ambos. Por esta razón, en esta fase, la unión entre el endometrio y el embrión es tan íntima, que resiste al desprendimiento por el flujo uterino.

Posteriormente, se necesita romper la zona pelúcida para su implantación; cuando esto sucede comienza la adhesión, la cual dura entre unos minutos y unas pocas horas, quedando así el blastocisto adherido al epitelio endometrial. Se cree que sustancias señalizadoras paracrinas locales desencadenan una unión más fuerte, auxiliando en la fijación del blastocisto. Todo este proceso depende de la interacción entre varias moléculas, tales como selectinas e integrinas. Y el control de la implantación del blastocisto es dirigido por las citoquinas y quimioquinas. Además, el óxido nítrico favorece el proceso modulando la liberación de prostaglandinas, esteroidogénesis ovárica, proliferación celular uterina, secreción glandular, flujo sanguíneo y factores de crecimiento. Y es fundamental que durante la implantación se desarrolle la plasmina proveniente del plasminógeno, un factor lítico en la cavidad endometrial para la disolución de la zona pelúcida.

Para finalizar dichas etapas, se da la fase de invasión, la cual ocurre en el noveno día, y es cuando el blastocisto penetra la capa epitelial e invade el estroma. La rotura de la membrana basal del endometrio pone en contacto a las células del trofoblasto con la decidua y del estroma, desencadenándose en la madre una respuesta inmunológica, fundamental para la inmunotolerancia, donde participan, entre otros, el sistema de histocompatibilidad, las citocinas producidas por los linfocitos T cooperadores, así como las células asesinas uterinas. Es importante establecer una relación con la vascularización materna y, en respuesta a esa invasión, las células del estroma endometrial sufren decidualización³⁶.

Una vez implantado el blastocisto, la capa de trofoblasto se diferencia en dos capas distintas: sincitiotrofoblasto (ST), la cual es la más externa, está formada por células multinucleadas y hace contacto directo con la sangre materna; y el citotrofoblasto (CT) es la capa más interna compuesta por células mononucleares, funciona como un anclaje para el corion embrionario al endometrio materno. Su desarrollo comienza durante la primera

semana embrionaria y continúa creciendo en las vellosidades coriónicas. Dichas células progenitoras de CT se fusionan unas con otras para formar el ST³⁷.

Las células CT producen gonadotropina coriónica humana y gonadotropina coriónica humana hiperglicosilada, promoviendo la formación de células del ST. Estas controlan la formación de vellosidades placentarias y actúan como un agente inmunosupresivo.

Paralelamente, el ST secreta enzimas proteolíticas que rompen la matriz extracelular; permitiendo la entrada del blastocisto a la pared endometrial en su totalidad, generando espacios lacunares que se llenan de sangre materna, y de esta manera se permite la nutrición del embrión, mediante la lisis de células epiteliales y deciduales adyacentes, llamada nutrición histiotrofa. Al mismo tiempo, se secreta lactógeno placentario y hCG, que mantiene la decidua y la producción de progesterona por el cuerpo lúteo. Posteriormente, el trofoblasto fagocita células sanguíneas.

Alrededor del día 14, después de la implantación, el CT da lugar a un grupo celular denominado trofoblasto extraveloso (EVT). La diferenciación de CT a ST o EVT es controlado por diferentes agentes, tales como factores de transcripción, genes específicos, hormonas, factores de crecimiento, citoquinas y niveles de oxígeno.

Las células del trofoblasto extraveloso se originan en las células presentes en las puntas de las columnas de las vellosidades de anclaje, infiltran el tejido uterino materno por dos vías: por migración endovascular, formando columnas de células trofoblásticas que ocluyen las arterias espirales; y por invasión intersticial, la que requiere un proceso bioquímico de adhesión al citotrofoblasto, y migración a través de la decidua o el miometrio asociado a degradación proteolítica de componentes de la matriz extracelular.

El proceso de invasión de EVT evita el flujo sanguíneo materno, y crea un medioambiente bajo en oxígeno hasta las diez semanas de gestación. Esta hipoxia actúa modificando la expresión génica; por ejemplo, estimula la expresión del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1), el cual mantiene la proliferación del CT y así, junto con TGF- β 3, previene la diferenciación. La máxima actividad trofoblástica se da a nivel central del lecho

placentario y, posteriormente, se extiende en forma centrífuga hacia la periferia. La infiltración trofoblástica del miometrio es progresiva y limitada hasta las 18 semanas de gestación³⁷.

2.10 Vellosidades coriales

Como resultado del proceso de implantación, proliferación y diferenciación del trofoblasto, se forman las estructuras vellositarias. El trofoblasto del blastocisto implantado, junto con el mesodermo extraembrionario localizado internamente en este, forman lo que se denomina corion. Cerca del final del segundo mes de gestación, las vellosidades cubren el corion completamente y son casi uniformes en tamaño, después del cual se comprimen y degeneran, formando el corion liso. Este se subdivide en dos capas, una capa externa formada por el ectodermo primitivo o trofoblasto, y una capa interna formada por el mesodermo somático o corial, que está en contacto con el amnios.

Contrariamente, las vellosidades asociadas con la decidua basal proliferan formando el corion frondoso o placenta definitiva, al final del periodo embrionario. Dicho proceso se obtiene de la formación por etapas de las vellosidades, las cuales tienen su inicio en las vellosidades primarias, estructuras pequeñas y avasculares que aparece al doceavo día posconcepción. Forman numerosas protrusiones digitiformes de solo trofoblasto que invaden la decidua uterina.

Se encuentran constituidas por ambos tipos de células; el citotrofoblasto, que se ubica centralmente, mientras que el sincitiotrofoblasto se localiza en la periferia. Durante la formación, las lagunas trofoblásticas confluyen y se expanden para formar el espacio intervelloso al cual fluye sangre materna; este espacio está separado en parte por los tabiques o septos placentarios originados de la decidua basal. Al finalizar la segunda semana de gestación, el mesodermo corial o extraembrionario invade el centro de las vellosidades primarias para formar las vellosidades secundarias.

Las vellosidades secundarias aparecen posteriormente, al día 20 de la gestación, formadas por columnas de CT, ST y mesodermo, incrementan en tamaño y dan ramificaciones. Los vasos maternos se desplazan para formar lagunas o espacios intervillosos. La sangre materna rodea las vellosidades y, al mismo tiempo, absorben de ella sustancias nutritivas para el desarrollo del embrión. Es en esta parte del proceso donde se inicia la circulación materno-placentaria.

Las vellosidades terciarias aparecen después del día 21 de la gestación, presentan ramificaciones e, igualmente, se encuentran formadas por columnas de CT, ST, mesodermo, y aquí se agregan los islotes vasculares que se desarrollarán en los futuros vasos sanguíneos. Posteriormente, la sangre embrionaria es llevada del corazón primitivo a la vellosidad mediante ramificaciones de la arteria umbilical, plexo vascular de la vesícula vitelina hasta los capilares de la vellosidad, con retorno al embrión por la vena umbilical. Es aquí donde se establece completamente la circulación fetoplacentaria. El espacio intervilloso, drenado por venas de la superficie de la decidua basal, es dividido internamente en compartimientos por los septos placentarios, pero estos no alcanzan la placa coriónica y hay comunicación entre los espacios intervillosos de diferentes compartimientos.

En esta parte del proceso, la membrana placentaria también tiene una función excretora, donde los desechos del feto, como el bióxido de carbono, el ácido úrico, la urea y la creatinina se eliminan a través de ella hacia el espacio intervilloso. Estos desechos se eliminan en la vida posnatal por medio de los pulmones o riñones. Existe la necesidad de una subdivisión para continuar las funciones y por eso se dan las vellosidades mesenquimales, cuya formación en adelante estará dada mediante lo que se denomina brote trofoblástico, y se caracteriza por invasión mesenquimal y angiogénesis fetal local.

Conforme avanza la gestación, dará lugar a la formación del árbol velloso. Es la primera estructura morfológica para un efectivo intercambio del lado materno al fetal de nutrientes, gases y sustancia residuales. En esta área se encuentra la vasculogénesis, que se desarrolla a partir de la formación de novo de capilares de células precursoras mesenquimales. Cerca de la quinta semana posconcepción, todas las vellosidades placentarias pertenecen al tipo

mesenquimal, las cuales se pueden diferenciar más adelante en tipos especializados, como la vellosidad intermedia, inmadura y de estas a vellosidades troncales.

Los septos placentarios dividen la parte fetal de la placenta en unas 38 áreas convexas compuestas de lóbulos que darán lugar a los cotiledones. Cada cotiledón está formado de dos o más vellosidades troncales principales y múltiples ramificaciones. A las 24 semanas posconcepción, el desarrollo de las vellosidades cambia de vellosidades mesenquimales a vellosidades intermedias maduras y de estas brotan las vellosidades terminales.

Subsecuente a esto, se pueden obtener las subdivisiones de las terminales a vellosidades troncales o de anclaje; estas emiten las expansiones citotrofoblásticas, porque representan los verdaderos puntos de anclaje del complejo embrionario en los tejidos maternos. Emergen de la placa coriónica y se fijan a la decidua basal a través de una estructura CT.

Tienen como función principal fijar la placenta a la decidua basal; debido a esto, las células del citotrofoblasto no desaparecen, como sucede en las vellosidades libres, y son influenciadas por la progesterona. De aquí emergen las vellosidades libres, las cuales flotan en el espacio intervelloso y son bañadas por sangre materna. Su función principal es el intercambio de gases, la obtención de nutrientes y la eliminación de desechos.

Aunque esta se fundamenta en establecer un sostén estructural del embrión al útero y acercar a la circulación materna fetal, de tal manera que permite una adecuada transferencia de gases, nutrientes y productos de desecho. A pesar de ser un proceso con sus objetivos establecidos, pueden ocurrir defectos en la implantación, manifestados clínicamente como: preeclampsia, restricción de crecimiento fetal, parto prematuro y rotura prematura de membranas³⁸.

2.11 Flujo Sanguíneo de Unidad Materno Fetal (Placenta)

La placenta y la unidad materno fetal producen cantidades cada vez mayores de esteroides, al final del primer trimestre. De mayor importancia son los esteroides que se

requieren para el desarrollo fetal, desde las siete semanas de gestación hasta el parto. Justo después de la concepción y hasta las 12-13 semanas de gestación, la principal fuente de esteroides gestacionales circulantes es el cuerpo lúteo del embarazo, el cual secreta en mayor cantidad progesterona. Después de 42 días, la placenta asume un papel cada vez más importante en la producción de varias hormonas esteroideas. La producción de esteroides en el embrión ocurre incluso antes de que se detecte la implantación dentro del útero.

Descrita previamente su fisiología y desarrollo, se conoce que es un órgano complejo de secreción interna que libera numerosas hormonas y enzimas dentro del torrente sanguíneo de la madre. Además, es el órgano de transporte para todos los nutrientes y productos metabólicos fetales, al igual que para el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono. La presión arterial de la madre en rangos entre 60-70 mm Hg causa que la sangre pulse hacia la placa coriónica dentro del espacio intervilloso de baja presión de unos 20 mm Hg. La sangre venosa en la placenta tiende a fluir siguiendo la placa basal y sale a través de vénulas hacia las venas maternas³⁹.

El desarrollo vascular en la gestación, que da lugar a la reducción de la resistencia vascular, se debe a un crecimiento coordinado y al remodelamiento global de la circulación uterina, así como a la creación de un nuevo órgano vascular fetal, la placenta. Estructuralmente, el remodelamiento vascular consiste en hipertrofia e hiperplasia, reacomodo de los elementos existentes y cambios en la matriz extracelular. Cada uno de estos procesos está sujeto a múltiples factores reguladores e influencias interactivas, fuerzas físicas, influencias endocrinas, humorales (VEGF/esteroides sexuales), factores locales generados dentro de la pared vascular, como óxido nítrico endotelial, angiotensina y endotelina.

De esta manera, el incremento del flujo sanguíneo ejerce un efecto, como fuerza hemodinámica, sobre los componentes celulares de la sangre y sobre las paredes de los vasos sanguíneos. Esta fuerza, mediante el fenómeno denominado mecano transducción, deforma el glicocáliz del endotelio y por diferentes mecanismos produce la liberación de óxido nítrico y vasodilatación, favoreciendo el flujo sanguíneo hacia el útero.

Dicho flujo capilar es regulado por las resistencias, que son el resultado de la interacción entre el diámetro de los vasos y la longitud de los capilares. También depende de la viscosidad de la sangre y de la deformación de los eritrocitos. Cuando las velocidades caen o el flujo sanguíneo es insuficiente a las demandas, la circulación a nivel microvascular o capilar se compromete, ocasionando hipoperfusión. Por otro lado, el flujo en la interfase uteroplacentaria tiene como característica que cuando hay dilatación del segmento distal de la arteria espiral, permite una disminución de la presión y velocidad del flujo sanguíneo conforme avanza en la zona de dilatación, siendo la presión sanguínea a nivel del segmento distal de la arteria espiral comparable a la presión del espacio intervelloso. De lo contrario, podría haber un daño mecánico potencial de la vellosidad, por la entrada a alta velocidad y presión al espacio intervelloso.

Del total de las arteriolas espirales y radiales del útero previamente mencionadas, solo una cantidad será transformada en arterias uteroplacentarias. Por lo tanto, estas últimas arteriolas son vasos de alta resistencia vascular y llevan flujo sanguíneo a la decidua y miometrio, formando un subsistema de circulación paralela placentaria y no placentaria, con flujo sanguíneo terminal no compartido en cada subsistema dependiente del flujo global adecuado de las arterias uterinas. El flujo sanguíneo uterino total que se menciona previamente, según los autores Quirós et al.:

Este oscila entre unos 500-700 ml/min y la velocidad o volumen de flujo se determina por el Doppler de la arteria uterina. No toda esta sangre pasa por el espacio intervelloso y se supone que casi la totalidad del flujo sanguíneo uterino va a los cotiledones, parte al miometrio y endometrio. De este modo, los flujos materno placentario y fetoplacentario tienen una magnitud similar⁴⁰.

Los cotiledones o subdivisiones de la placenta se pueden identificar desde el inicio de la placentación. Aunque están separados por los tabiques placentarios, ocurre cierta comunicación a través de la laguna subcoriónica en la parte superior de los espacios intervellosos. A medida que la placenta madura, la trombosis disminuye el número de

aberturas arteriales hacia la placa basal. Cerca de su entrada hacia los espacios intervelllosos, las arteriolas maternas terminales pierden su retículo elástico. Debido a que las porciones distales de estos vasos se pierden con la placenta, el sangrado de esta fuente solo se puede controlar mediante la contracción del útero. Debido a este, el incremento en la tasa de contracciones rítmicas uterinas beneficia la perfusión placentaria, pero las contracciones tetánicas del trabajo de parto son perjudiciales para la circulación placentaria y fetal, ya que no permiten un periodo de reposo donde se reanude el flujo normal hacia el feto. Por esta razón, la atonía uterina causa hemorragia posparto⁴⁰.

Como consecuencia de la acción del citotrofoblasto sobre las paredes vasculares de la arteria espiral, el tejido musculoesquelético normal se reemplaza con una combinación de tejido fibrinoide y fibroso. Las pequeñas arterias espirales se convierten en canales grandes y tortuosos, que crean conductos de baja resistencia o cortocircuitos arteriovenosos. Al principio de un embarazo normal, existe un incremento inicial del volumen plasmático y anemia fisiológica resultante, a medida que la masa de eritrocitos se expande de manera lenta.

Antes del trabajo de parto, la placenta se llena cada vez que el útero se contrae durante las contracciones falsas de Braxton Hicks. En esos momentos, las salidas venosas maternas se cierran, pero las arterias, que tienen paredes más gruesas, apenas se estrechan. Cuando el útero se relaja, la sangre drena a través de las venas maternas. De este modo, la sangre no se expulsa de la laguna placentaria con cada contracción, ni ingresa a ese sitio en cantidades mayores durante la relajación. Después del parto, al cerrarse el cortocircuito placentario, ocurren diuresis y natriuresis. Cuando las arterias espirales no atraviesan por estos cambios fisiológicos, es frecuente que ocurra retraso en el crecimiento fetal y preeclampsia⁴⁰.

2.12 Alteraciones en el desarrollo del embarazo: Embarazo Alto Riesgo

El embarazo de alto riesgo se define como aquel en el que la madre, el feto o el recién nacido están en mayor riesgo de morbilidad o mortalidad antes, durante o después del parto. Los factores que pueden conducir a un incremento en el riesgo incluyen la salud materna, las anomalías obstétricas y la enfermedad fetal. Por lo tanto, siempre se debe recordar que

la mujer embarazada puede tener una serie de patologías agudas o crónicas, no relacionadas con la gestación, además de las patologías obstétricas. Las principales causas de muerte materna incluyen enfermedad tromboembólica, hipertensión, hemorragia, infección y embarazo extrauterino. Las principales causas de mortandad infantil, las cuales van desde el nacimiento hasta el primer año, son las malformaciones congénitas y los padecimientos relacionados con el nacimiento prematuro.

En la revisión bibliográfica, se encontraron las patologías presentes y más frecuentes, lo cual es de mucha importancia, ya que permite valorarlas a profundidad y así poder indicar el tratamiento idóneo. Entre ellas se destaca el hipotiroidismo, donde existe una estrecha relación entre la función tiroidea materna y fetal, por lo que se dan los efectos adversos. Se requiere, para su desarrollo, de las hormonas tiroideas, siendo en el primer trimestre totalmente dependiente de la tiroxina materna. En la segunda mitad del embarazo, cuando el feto comienza a producir su propia tiroxina, esta producción depende de los niveles e ingesta del yodo materno.

En forma fisiológica, durante el embarazo disminuye la hormona estimulante de la tiroides, aumenta la tiroxina y la triyodotironina. Esto es secundario al efecto de los estrógenos, estimulantes de la producción hepática de la proteína transportadora de tiroxina, con lo cual aumenta su vida media. Los síntomas clínicos frecuentes, como el cansancio, el aumento de peso, la disminución de la capacidad para realizar ejercicios, la constipación, la caída del pelo, la piel seca y la bradicardia, son similares al estado normal de embarazo, pasando por alto el diagnóstico en muchos casos. Los riesgos asociados son: aborto, anemia, deficiencias neurocognitivas fetales, hipertensión gestacional y preeclampsia, bajo peso de nacimiento, desprendimiento de placenta normoinsera, parto prematuro y aumento de la morbilidad y mortalidad perinatal.

Por otro lado, la vitamina D es esencial para la homeostasis del calcio, así como en la fosforilación y la mineralización ósea, mediante una vía genómica y otra no genómica. Sus acciones no clásicas incluyen el sistema inmune adaptativo e innato, las células beta pancreáticas, el corazón, el sistema cardiovascular, el cerebro y los tejidos reproductivos. De

este modo, la deficiencia de vitamina D puede estar asociada con un mayor riesgo de hipertensión y de enfermedad cardiovascular.

En el embarazo, la placenta es el principal activador extrarrenal de vitamina D y, a su vez, tiene receptores de vitamina D, los cuales tendrían un rol en la implantación embrionaria y en la función placentaria, dados sus efectos angiogénicos, inmunomodulatorios y antiinflamatorios. Se ha visto que las pacientes que desarrollan diabetes gestacional tienen niveles de 25 OH vitamina D más bajo.

La anemia es frecuente durante el embarazo, y es causa de morbilidad materna y fetal. Por la entrega subóptima de oxígeno y nutrientes a los tejidos de la madre, placenta y feto, lo recomendable, según las revisiones de suplementación férrica para todas las embarazadas, es el uso profiláctico del hierro. Existen distintos tipos de anemia, y el tratamiento dependerá del grado de hemoglobina:

El grado de leve de anemia (Hb 9 a 10.5g/dl) se trata con 160-200 mg hierro elemental/día vía oral, el grado moderada a severa (Hb<9 g/dl) en segundo o tercer trimestre, intolerancia oral o respuesta inapropiada a hierro oral se trata con hierro parenteral y también existe la posibilidad de crear una combinación de hierro parenteral más eritropoyetina humana recombinante, la cual es una alternativa en embarazadas refractarias a hierro oral⁴⁰.

Como se mencionó previamente, las infecciones son un factor de mucha relevancia en el embarazo y, en este caso, las del tracto urinario son las más frecuentes, incluso las asintomáticas, y se asocian a un aumento en la morbilidad materna y neonatal. A causa de los cambios fisiológicos anatómicos y hormonales del embarazo, se aumenta el riesgo de que asciendan al riñón, al progresar una bacteriuria asintomática a una pielonefritis, aumentan los riesgos de bacteremia, sepsis, anemia, insuficiencia renal aguda, distrés respiratorio materno, parto prematuro y corioamnionitis. Por ello, es relevante un diagnóstico precoz y correcto de dichas infecciones en cualquiera de sus formas, utilizando el urocultivo.

El tratamiento antibiótico de elección será con el fin de prevenir las complicaciones, y considerar la susceptibilidad antimicrobiana mostrada por el antibiograma. Es importante recordar que los antimicrobianos con mayor eficacia son los betalactámicos o cefalosporinas y, además, son con evidencia de clase A para uso en embarazo.

La insulinoresistencia es una disminución de la respuesta biológica a los aumentos de concentración de insulina en los tejidos de órganos como el hígado, músculo y tejido adiposo. Este se ve favorecido por el embarazo, donde, además existe un incremento de hormonas contrarregulatorias: la hormona de crecimiento placentario, cortisol y progesterona, la producción placentaria de leptina y citoquinas proinflamatorias. El diagnóstico se basa en la determinación de los niveles de insulina basal y poscarga. El tratamiento inicial es un régimen bajo en hidratos de carbono y actividad física, donde el medicamento más utilizado es la metformina, una biguanida que mejora la sensibilidad a la insulina, disminuyendo las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina en ayunas, mediante la inhibición de la gluconeogénesis, aumento del consumo periférico de la glucosa, disminuye la absorción intestinal de la glucosa y aumenta la sensibilidad a la insulina⁴¹.

Además, otra patología de suma importancia para el estudio en este grupo poblacional es la hipertensión arterial, sus causas, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento y futuras complicaciones.

2.13 Hipertensión en el Embarazo

Para iniciar el apartado de la hipertensión, en las revisiones los autores destacan y concuerdan con que los trastornos hipertensivos durante el embarazo son problemas muy frecuentes, que constituyen un importante problema de salud pública, siendo considerados la primera causa de muerte materna en los países desarrollados y la tercera causa de muerte materna en los países en vías de desarrollo. Además de producir daño materno y fetal,

también pueden suponer el inicio de alteraciones vasculares y metabólicas futuras, implicando así el riesgo relativo de padecer hipertensión crónica.

La hipertensión grave aumenta el riesgo de infarto, insuficiencia cardiaca, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal en las madres. Y el feto se encuentra en mayor riesgo de complicaciones, como deficiencias en la transferencia placentaria de oxígeno, restricción del crecimiento fetal, nacimiento prematuro, desprendimiento placentario, óbito fetal y muerte neonatal.

De manera anticipada, se había mencionado que el rango de presión que era sostenida mayor a 140/90 mm Hg va a guiar hacia un futuro diagnóstico de hipertensión. Esta elevación se diagnostica inicialmente, durante el embarazo, en pacientes que no muestran evidencia de proteinuria. Aunado a las tomas de presión arterial, en los laboratorios y la clínica de las pacientes se debe realizar un diagnóstico diferencial entre los tipos de trastornos hipertensivos.

La clasificación de la hipertensión en el periodo de gestación se puede ver como un continuo. En un extremo del espectro se encuentra la paciente que ya presentaba hipertensión antes del embarazo, o en la que se reconoció este problema en la primera mitad del embarazo, que no empeora de manera apreciable durante la gestación y que persiste después del parto; este padecimiento se clasificaría como hipertensión crónica.

En el otro extremo se encuentra la paciente sin evidencia de hipertensión crónica, que presenta el inicio abrupto de hipertensión y proteinuria a finales del embarazo, seguido de resolución completa luego del parto. En este caso, la hipertensión que se observa durante el embarazo quizá provenga de factores relacionados por completo con este y no con una causa médica subyacente; dicho padecimiento se clasificaría como preeclampsia.

Entre ambos extremos se encuentran la hipertensión gestacional y los casos en los que diversos grados de preeclampsia se superponen a varios grados de hipertensión crónica. Estas categorías amplias tienen cierto valor para estimar el riesgo. La hipertensión crónica aislada

que va de leve a moderada tal vez tenga poco efecto sobre el resultado del embarazo. Por otro lado, la hipertensión grave de cualquier origen puede aumentar el riesgo para la madre y el feto. Los mayores riesgos se asocian con preeclampsia o eclampsia.

La preeclampsia se caracteriza por el inicio de hipertensión y proteinuria, en general durante el tercer trimestre del embarazo. El National High Blood Pressure Education Program Working Group declaró:

El edema ocurre con demasiada frecuencia en mujeres embarazadas normales como para utilizarlo como un marcador útil en el diagnóstico de preeclampsia. Por ende, ya no se recomienda que se use la presencia de edema como criterio diagnóstico de este trastorno. El manejo de la preeclampsia difiere del que se aplica a otras formas de hipertensión durante el embarazo. En consecuencia, es importante distinguir a la preeclampsia de otras formas de hipertensión que pueden complicar el embarazo⁴².

Figura 1. Diferencias entre los tipos de Trastornos de Hipertensión Arterial en el embarazo

	HTA	PE	HTA + PE	HTA transitoria
Paridad	Múltipara	Primigesta	Múltipara	Múltipara
Semana de inicio	< 20	> 20	< 20	> 36
Antecedente familiar	HTA	PE	HTA	HTA
Fondo de ojo	Esclerosis	Vasoespasmo + Edema	Esclerosis + Edema	-
Proteinuria > 300 mg/l	+/-	+	+	-
Uricemia > 5 mg/dl	-	+	+	-
Deterioro de función renal	+/-	Gloméruloendoteliosis	+	-
Presión arterial postparto	Elevada	Normal	Elevada	Normal
Recurrencia	+	-	+	+

Fuente: imagen tomada de ⁴².

2.14 Patogenia Hipertensión Crónica asociada al embarazo

Se caracteriza por antecedentes de presión arterial elevada antes del embarazo, elevación de la presión durante la primera mitad de la gestación o hipertensión que dura más de 12 semanas después del parto. Los factores que quizá contribuyan a su desarrollo son

alteraciones en la actividad neural simpática o en la actividad de la angiotensina II. Según estudios comparativos que se realizan en diferentes grupos de embarazadas, parece haber un componente genético asociado a otros factores de riesgo que predisponen a su desarrollo, como lo son la raza afroamericana, obesidad, dislipidemia e inactividad física.

2.15 Datos clínicos Hipertensión Arterial Crónica asociada al embarazo

La hipertensión se define como crónica en mujeres que tienen presión sistólica ≥ 140 mm Hg o diastólica ≥ 90 mm Hg antes del embarazo, durante las primeras 20 semanas de la gestación o >12 semanas después del parto. Durante el primer trimestre del embarazo, es probable que las mujeres con antecedentes de hipertensión manifiesten elevaciones en la presión arterial⁴².

Como se comentó en el apartado de fisiología en el embarazo, el volumen de sangre materna aumenta, el gasto cardíaco y el flujo de sangre renal también aumentan en forma significativa. Normalmente, la presión arterial desciende a lo largo de la primera mitad del embarazo debido a la influencia de la progesterona, que llega a su nivel más bajo a mitad de la gestación y regresa a las concentraciones previas al embarazo para el final del tercer trimestre. La valoración de la paciente con hipertensión crónica se dirige a los órganos diana y aparatos que tienen mayor probabilidad de sufrir daño a causa de la hipertensión, incluyendo ojos, corazón, riñones, circulación uteroplacentaria y feto.

Las pruebas de laboratorio incluyen biometría hemática completa, detección de glucosa, panel de electrolitos, creatinina sérica, examen general de orina y urocultivo. En algunos casos es posible que se necesiten pruebas adicionales, como es el caso de los pacientes con enfermedad renal, donde el valor de la creatinina sérica es ≥ 0.8 mg/dl, proteína en orina $>1+$ con tira reactiva, obtenidos de una muestra de orina de 24 horas para obtener la depuración de creatinina y las proteínas totales. Estas proporcionarán información basal que quizá sea útil para diagnosticar el inicio de preeclampsia en semanas posteriores. Es posible que el electrocardiograma revele hipertrofia ventricular izquierda en la paciente con hipertensión

crónica. La radiografía de tórax con protección abdominal o un ecocardiograma pueden revelar cardiomegalia⁴³.

Para no obtener resultados alterados, es ideal realizar la toma de la presión arterial adecuada; se debe medir en ambos brazos, con la paciente sentada y el brazo al nivel del corazón, y obtener mediciones múltiples en diferentes ocasiones. Es relevante el estudio de diferentes signos clínicos que se podrán encontrar asociados en una paciente con dicha patología o ser la causa de la hipertensión, como lo son: el quinto ruido de Korotkoff se utilizará para determinar la presión diastólica, la auscultación de los costados quizá revela un soplo en la arteria renal, el examen fundoscópico, el cual puede revelar los hallazgos típicos que se asocian con un largo periodo de evolución de la hipertensión o posiblemente diabetes.

Otro signo clínico, como el tamaño de la tiroides, puede indicar enfermedad tiroidea y que esta sea la causa de las elevaciones de las presiones arteriales. La ausencia de pulsos periféricos sugiere coartación de la aorta. Es necesario evaluar minuciosamente el corazón, la piel y las articulaciones. El anticuerpo antinuclear puede ayudar a sugerir enfermedad vascular del colágeno. La supresión en la concentración de hormona estimulante de la tiroides sugiere hipertiroidismo. En raras ocasiones, una elevación en las concentraciones urinarias de catecolaminas puede señalar la presencia de feocromocitoma⁴³.

2.16 Complicaciones de la Hipertensión Arterial en el embarazo

Las complicaciones relacionadas con la hipertensión crónica incluyen superposición de preeclampsia, restricción del crecimiento fetal, parto prematuro y desprendimiento de placenta. Esto se correlaciona con el grado de elevación de la presión arterial en la madre: a mayor presión arterial, mayor el riesgo. Entre los posibles riesgos están el cardiovascular, el cual aumenta la probabilidad de infartos al miocardio, arritmias auriculares, e incluso aumenta el riesgo de internamientos por insuficiencia cardíaca. Y puede ser una de las causas principales que aumenta el riesgo de tener un accidente cerebrovascular en el embarazo.

Las pacientes con enfermedades crónicas, como es el caso de la HTA, aumentan de dos a tres veces la posibilidad de presentar una enfermedad mental. Otra patología que se podría desarrollar sería el síndrome de HELLP, que conlleva una alteración multifuncional materna, la cual puede llevar a la muerte, tanto de la madre como del feto. Esta patología se caracteriza por una hemólisis microangiopática, alteración de las enzimas hepáticas, plaquetopenia.

En el síndrome de HELLP, la clínica incluye síntomas inespecíficos como cefalea, dolor epigástrico, anemia, hematuria, hemorragia petequial, entre otras, por lo que se debe vigilar a la paciente y realizar los exámenes minuciosamente. El síndrome de encefalopatía posterior reversible es una complicación de la PE y la eclampsia, que tiene como característica la presentación de signos neurológicos clínicos, la pérdida de la visión, las cefaleas, la alteración mental o la confusión, debido al edema vasogénico del cerebro posterior⁴³.

2.17 Tratamiento Hipertensión Crónica asociada al embarazo

El manejo de la paciente con hipertensión crónica durante el embarazo se dirige a dos metas: control de la presión arterial materna, para reducir al mínimo el riesgo de complicaciones relacionadas con elevaciones de la presión, como embolias e infarto de miocardio; y detección temprana de cualquier complicación obstétrica o fetal relacionada con la hipertensión crónica. En el caso de hipertensión crónica leve en las mujeres embarazadas, sin evidencia de nefropatía, las complicaciones médicas graves son raras. No existe consenso en cuanto a la afirmación de que los medicamentos antihipertensivos puedan reducir el riesgo de muerte fetal, restricción del crecimiento, desprendimiento de placenta, preeclampsia o eclampsia en estas mujeres⁴³.

En consecuencia, en general no se necesitan estos fármacos. Se alienta la evitación de alcohol y tabaco, restricción del sodio entre unos 2-3 gramos por día, evitar la actividad rigurosa, y es de suma importancia la reducción de peso. A pesar de la falta de evidencia que apoye el beneficio del tratamiento antihipertensivo en mujeres con presión arterial <180/110 mm Hg, muchos clínicos se muestran renuentes a abstenerse de indicar estos medicamentos

cuando la presión continúa $\geq 150/100$ mm Hg, a pesar de las modificaciones en el estilo de vida.

Las visitas prenatales y la evaluación ecográfica del feto se programan de manera continua cada dos o cuatro semanas, hasta las 34-36 semanas de gestación, a partir de lo cual se realizan semanalmente. En cada visita se evalúan la presión arterial, proteína en orina y altura del fondo uterino. Se interroga a las pacientes sobre los signos y síntomas de preeclampsia, que incluyen cefalea, dolor abdominal, visión borrosa, escotomas, aumento rápido de peso o inflamación notable en manos, rostro, o ambos. Es primordial iniciar la vigilancia fetal alrededor de las 32-34 semanas de gestación y, en la mayoría de los casos, el parto se realiza para las 39-40 semanas cuando exista maduración fetal, pero si por alguna razón la exacerbación de la hipertensión crónica implica el parto prematuro, deben considerarse los corticosteroides para tratar de acelerarla⁴³.

En el caso de hipertensión crónica grave, la presión arterial sostenida de $\geq 180/110$ mm Hg o aquellas con evidencia de nefropatía pueden poner en mayor riesgo de complicaciones graves, como infarto, accidente cerebrovascular o progreso de la enfermedad renal, y son candidatas para la medicación antihipertensiva. Es posible que se necesiten visitas prenatales frecuentes, para verificar la eficacia del tratamiento farmacológico. El crecimiento fetal, la presión arterial y la proteinuria se valoran en cada visita, y se busca de manera intensiva la presencia de preeclampsia. En mujeres con evidencia de nefropatía, algunos clínicos miden cada trimestre la depuración de creatinina y la excreción de proteína en orina de 24 horas. En algunos casos, la hipertensión empeora de forma significativa durante el embarazo, sin el desarrollo de preeclampsia explícita⁴³.

Tabla 5. Tratamientos Farmacológicos utilizados en Hipertensión Arterial en mujeres embarazadas

Tratamiento Farmacológico	Dosis oral	Contraindicaciones
Labetalol	100mg a 2.4 gramos 2 a 3 dosis divididas al día	Asma Insuficiencia cardiaca congestiva Bradicardia materna severa
Atenolol	25-50 mg 1 dosis al día	Enfermedad hígado Porfiria aguda
Metildopa	250mg a 3 gramos 2 a 3 dosis divididas al día	Enfermedad hígado Porfiria aguda Precaución en la depresión
Clonidina	150 mcg a 1.5 mg 2 a 3 dosis divididas al día	Enfermedad hígado Porfiria aguda
Nifedipina	20-80mg 2 dosis al día	Estenosis aórtica avanzada
Amlodipina	5-10 mg 1 vez al día	Estenosis aórtica avanzada
Verapamilo	240-480mg 2 dosis al día	Estenosis aórtica avanzada

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ⁴³.

2.18 Hipertensión Gestacional

Se considera como un diagnóstico provisional, ya que muchas mujeres con este problema recibirán finalmente el diagnóstico de preeclampsia o de hipertensión crónica. Si no se ha desarrollado preeclampsia, y la presión arterial materna regresa a la normalidad para las 12 semanas del posparto, entonces se realiza el diagnóstico de hipertensión transitoria del embarazo. Se plantea el diagnóstico de dicha patología cuando la presión arterial materna se eleva a una presión sistólica de ≥ 140 mm Hg o diastólica ≥ 90 mm Hg en dos ocasiones, con seis horas de diferencia, en una mujer previamente normotensa de ≥ 20 semanas de gestación y no existe evidencia de proteinuria⁴⁴.

2.19 Preeclampsia

Es una patología que afecta actualmente a un alto porcentaje de embarazadas a nivel mundial; puede ocurrir en dos grupos poblacionales, con mayor frecuencia: en mujeres jóvenes y nulíparas, o un segundo grupo de mujeres multíparas mayores de 35 años. Además, se muestra que existe un alto vínculo genético, donde las hijas de mujeres con preeclampsia tienen un riesgo significativamente mayor de padecer este trastorno.

Para entender la fisiopatología de esta patología, se debe recordar que en el embarazo normal se asocia con una menor sensibilidad materna a los vasopresores endógenos. Este efecto que predomina desde etapas tempranas de la gestación conduce a la expansión del espacio intravascular de la madre y a una reducción en la presión arterial durante la primera mitad del embarazo, con un punto mínimo a la mitad de la gestación. En consecuencia, la continua expansión del volumen intravascular conduce a una elevación gradual en la presión arterial, que llega a los niveles previos al embarazo al momento del término.

Las mujeres destinadas a desarrollar preeclampsia no exhiben la capacidad refractaria normal a los vasopresores endógenos. Como resultado, no ocurre la expansión normal del espacio intravascular, y es posible que no exista o se atenúe la reducción normal en la presión arterial durante la primera mitad del embarazo. A pesar de la presión arterial normal a elevada, el volumen intravascular es menor⁴⁴.

2.20 Etiología de la Preeclampsia

Se desconoce la etiología de la preeclampsia; sin embargo, se han estudiado varias líneas fisiopatológicas posibles. Entre ellas, un aumento del grupo de evidencias sugiere que la lesión al endotelio vascular representa un papel esencial en el trastorno. Tanto la hipertensión como la proteinuria implican que este sea la diana de la enfermedad. Lo que se produce es una reducción en la producción endotelial de prostaglandina I₂, conocida como la prostaciclina, el cual es un poderoso vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria.

La lesión a las células del endotelio expone el colágeno subendotelial, aumentando la agregación y activación plaquetaria con la consecuente liberación del tromboxano A₂, el cual

es un derivado de las plaquetas y, al igual, vasoconstrictor y estimulador de estas. Cuando existe disminución en la producción de prostaciclina de las células epiteliales disfuncionales, y aumento en la liberación de TXA2 de las plaquetas y trofoblastos activados, quizá sean responsables de la inversión en la proporción normal de prostaciclina y TXA2 que se observa en la preeclampsia. Es posible que el predominio de TXA2 contribuya a la vasoconstricción e hipertensión, que son las características centrales del trastorno⁴⁵.

2.21 Fisiopatología de la Preeclampsia

Según las revisiones, la placentación anormal es una patología independiente con diferentes explicaciones a su causa, pero sí coinciden todos con que es producida por los genes fetales que generan en la madre una respuesta inflamatoria exagerada, que probablemente por una susceptibilidad particular del endotelio y otros factores de riesgo pregestacionales, como diabetes, hipertensión o enfermedades relacionadas con el endotelio, desencadena el llamado síndrome materno de esta enfermedad.

Por eso se entrelaza la importancia de los cambios fisiológicos en las arterias espirales, asociados con la invasión del trofoblasto, precedidos por edema de la pared y cambios en las células musculares lisas con pérdida del núcleo y miofibrillas, cuerpos densos y acumulación de glicógeno. Al alterar la remodelación, se genera un medio ambiente hipóxico que desarrolla una compleja cascada de eventos, que inducen una función endotelial anormal característica de esta. Esto modifica el tono y la permeabilidad vascular, siendo la causa de la hipertensión y la proteinuria.

Así se determina que el embarazo es un estado de inflamación sistémica con incremento de las citoquinas proinflamatorias, formando un síndrome de inflamación sistémico, que es activado por factores liberados por la placenta isquémica, la cual se amplía incrementando la activación de granulocitos, monocitos y citoquinas proinflamatorias, tales como la interleucina-6 (IL6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)⁴⁵.

Estos cambios fisiológicos permiten clasificar la preeclampsia en etapas, donde la primera etapa es asintomática, caracterizada por hipoperfusión e hipoxia placentaria, generando trombosis e infarto en las vellosidades, aumentando la producción y liberación de ciertos factores en la circulación materna, que causan un estado de inflamación generalizada y activación del endotelio, induciendo la segunda etapa de la enfermedad, caracterizada por vasoconstricción, reducción del volumen plasmático y activación de la cascada de coagulación.

Para poder entender dicha fisiopatología, es necesario conocer las estructuras que son parte de la etiopatogenia y su función en un embarazo normal. En el caso del trofoblasto invasor, este fisiológicamente penetra las arterias espiraladas de la decidua materna, formando tapones vasculares que actúan como una válvula que regula el flujo, siendo mínima la perfusión placentaria en esta etapa, generando un medio ambiente hipóxico. Esta hipoxia inicial es considerada un importante mecanismo fisiológico, porque aumenta la producción de algunos factores angiogénicos, favoreciendo la invasión trofoblástica. Luego de las nueve semanas comienza un proceso de recanalización, que se completa en las tres semanas posteriores, asociado a un aumento de la oxigenación.

Dicho periodo es considerado un momento crítico para el crecimiento y la diferenciación del trofoblasto, y es acompañado de un aumento de los marcadores de estrés oxidativo en la placenta. La remodelación de las arterias espiraladas por el citotrofoblasto invasor produce un efecto vasodilatador, que incluye un cambio en la túnica muscular, con desaparición de las fibras musculares y reducción de la actividad adrenérgica, y también una mayor producción de prostaciclina y de óxido nítrico, aumentando así el flujo sanguíneo.

El endotelio de las arterias espiraladas es reemplazado por un pseudoendotelio compuesto por partes maternas y fetales, con todas las funciones de las células endoteliales, incluyendo la liberación de factores angiogénicos y sus receptores. Este proceso de conversión del fenotipo epitelial a endotelial está limitado a las células del citotrofoblasto, que abandonan el compartimiento fetal, y no a las que pertenecen a las vellosidades placentarias; esta restricción se limita a un área específica, la cual podría ser la consecuencia

de factores relacionados con el microambiente, los que producen cambios en la expresión genética, modificando la capacidad funcional del trofoblasto⁴⁶.

De esta manera, se podrán describir algunas de las alteraciones que se dan en dicha patología, aunque no tiene una causa clara. Pero se describen en la literatura algunas hipótesis fuertes como: la relación con una placentación anormal asociada a una ineficiente invasión trofoblástica de los vasos uterinos, la intolerancia inmunitaria de la madre hacia los tejidos fetoplacentarios, la respuesta inflamatoria materna y la alteración en la función cardiovascular materna, por una mala adaptación de la madre al proceso de gestación.

Los factores angiogénicos del citotrofoblasto expresan moléculas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y esto se define como:

Proteína angiogénica potente y también esencial para la integridad endotelial la cual favorece la vasodilatación por inducir la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina. Al mismo tiempo, la tirosin quinasa soluble conocida como receptor 1 del factor de crecimiento vascular (sFlt-1), la cual es una variante circulante que se une a los receptores VEGF y PlGF impidiendo su interacción con el receptor de la superficie de la célula endotelial, provoca una actividad antagónica y por lo tanto un efecto antiangiogénico. En la preeclampsia grave se producen cantidades excesivas de sFlt-1 por el trofoblasto veloso neutralizando a los factores angiogénicos VEGF y PlGF⁴⁷.

Otra parte del proceso es la apoptosis la que en el embarazo normal participa en el proceso de invasión trofoblástica, remodelando la superficie sincitial de forma controlada. En la preeclampsia este fenómeno se encuentra amplificado. La apoptosis puede desencadenarse por una vía originada en el interior de la célula, o por una vía iniciada por una señal externa. Ambas vías culminan con la activación de proteasas específicas denominadas caspasas, que digieren proteínas intracelulares, desencadenándose la muerte celular programada.

A partir de aquí se da un aumento de proteínas apoptóticas como la p53, la subfamilia Bax, entre otros, los cuales llevan a una disminución en la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2, debido a la hipoxia placentaria. Se considera que el mayor inductor de este efecto patogénico es el estrés oxidativo, generado por la isquemia placentaria y la reperfusión subsiguiente⁴⁸.

También toma parte el estrés oxidativo en sangre, el cual probablemente sea el factor más importante que relaciona el déficit de perfusión placentaria con el síndrome materno. El embarazo es un estado de estrés oxidativo; se cree que es a causa del incremento, por parte de la placenta, en cuanto a la actividad mitocondrial y producción de especies reactivas de oxígeno. La producción de especies reactivas de oxígeno se da con el fin de producir señales de transducción o combatir patógenos. A finales del primer trimestre, la tensión de oxígeno comienza a aumentar, por lo que las especies reactivas de oxígeno también se elevan. Este momento se relaciona con un incremento en la producción de ARN mensajero de enzimas antioxidantes, para generar un balance. El cambio en la tensión de oxígeno que se menciona es importante para la implantación embrionaria y la angiogénesis placentaria, que más adelante determina el crecimiento fetal.

Este incremento en la alteración de la función endotelial con liberación de citocinas y de radicales libres de oxígeno, se expresa en la membrana de las microvellosidades del sincitiotrofoblasto, la cual es la superficie placentaria en contacto directo con la sangre materna y en la preeclampsia presenta alteraciones morfológicas, por lo que se encuentran niveles elevados en la sangre de las venas uterinas o en la circulación periférica.

Por último, se encuentra la activación plaquetaria, donde existe un aumento de la activación de neutrófilos y plaquetas. Este fenómeno llega a su máxima expresión en el síndrome de HELLP cuando las plaquetas, en un intento de reparar ese daño multisistémico, se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos, liberando sustancias ricas en tromboxano A2 y serotonina⁴⁹.

2.21.1 Teoría del Daño Endotelial

La presión intravascular elevada, en combinación con el daño al endotelio vascular, provoca movimiento del líquido del espacio intravascular al extravascular, lo cual conduce a edema en los tejidos cerebrales, retinales, pulmonares, hepáticos y subcutáneos. La hipertensión y el daño al endotelio glomerular provocan proteinuria. La disminución resultante en la presión oncótica o coloidosmótica intravascular contribuye a una pérdida adicional de líquido intravascular.

El consumo de plaquetas y la activación de la cascada de coagulación, en los sitios de daño endotelial, quizá conduzca a trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada. Es posible que los monómeros de fibrina soluble que produce la cascada de coagulación se precipiten en la microvasculatura, lo cual causa hemólisis microangiopática y elevación en la concentración sérica de deshidrogenasa láctica. Los cultivos de trofoblastos, que se exponen a un ambiente hipóxico, liberan una variedad de factores con potencial vasoactivo, incluyendo tromboxano, interleucina-1 y factor de necrosis tumoral. Cuando el suero de mujeres con preeclampsia se aplica a los cultivos de células endoteliales humanas, altera la liberación de diversos factores procoagulantes, vasoactivos y mitógenos, incluyendo endotelina, óxido nítrico y prostaciclina.

Esta inflamación, la vasoconstricción y la lesión al endotelio capilar en el cerebro pueden conducir a hiperreflexia, clono, convulsiones y hemorragia. El edema hepático, la isquemia hepática, o ambos, pueden conducir a lesión hepatocelular y a elevación en las concentraciones séricas de transaminasas y deshidrogenasa láctica. También existe el dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho, observado en la preeclampsia grave, que ocurre por distensión de la cápsula de Glisson debido a edema o hemorragia hepáticos. Es posible que la pérdida de líquido intravascular, a través del endotelio capilar dañado en los pulmones, produzca edema pulmonar. En las retinas, la vasoconstricción, el edema, o ambos, pueden conducir a alteraciones visuales, desprendimiento de retina o ceguera.

El movimiento del líquido del espacio intravascular hacia los tejidos subcutáneos produce el edema no dependiente, característico de la preeclampsia. En apariencia, el daño endotelial es capaz de detonar una cascada de acontecimientos, que culmina en la disfunción multiorgánica observada en la preeclampsia.

Por lo tanto, la activación endotelial inadecuada es la alteración más importante, la cual se asocia a una reacción inflamatoria intravascular generalizada. El sistema renina-angiotensina (SRA) es un sistema hormonal presente en el torrente sanguíneo y en los tejidos, que participa en la regulación de la presión arterial. El endotelio tiene un rol principal en él, dado que la enzima convertidora de la angiotensina, que transforma la angiotensina I en angiotensina II, está presente en la superficie luminal de sus células. Su potente efecto vasoconstrictor resulta de la suma de un efecto directo sobre la célula del músculo liso y otro efecto indirecto por aumento de la síntesis de ET-1, otro potente vasoconstrictor endógeno. Además, también degrada la bradiquinina, que es un potente vasodilatador. La reducción en la oxigenación placentaria provoca que la placenta libere un factor desconocido hacia la circulación. Este factor circulante tiene la capacidad de dañar o alterar el funcionamiento de las células endoteliales maternas, y de activar la cascada de acontecimientos que se describieron previamente.

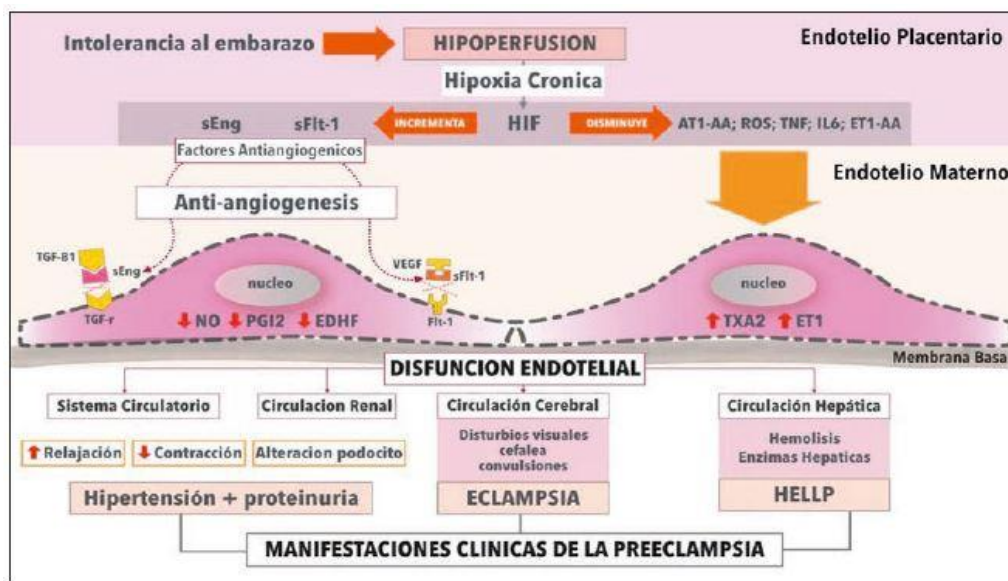
En otro subconjunto de pacientes, la reducción en la oxigenación placentaria al final del embarazo quizá sea resultado de una invasión de trofoblastos endovasculares anormales al principio de la gestación. En el primer trimestre de un embarazo normal, los trofoblastos en proliferación invaden los segmentos deciduales de las arterias espirales maternas, donde reemplazan el endotelio y destruyen el tejido elástico y muscular medio de la pared arterial, donde se reemplaza con material fibrinoide.

Durante el segundo trimestre, una segunda ola de invasión trofoblástica endovascular se extiende por la luz de las arterias espirales, a un nivel más profundo en el miometrio. Se destruyen el endotelio y la arquitectura musculoelástica de las arterias espirales, lo cual conduce a vasos dilatados, de paredes delgadas y en forma de embudo, que son conductos pasivos del mayor flujo sanguíneo uteroplacentario del embarazo.

En algunas mujeres que desarrollarán preeclampsia, es posible que la primera etapa de invasión trofoblástica endovascular sea incompleta y que no ocurra la segunda. Como resultado, no se remodelan los segmentos más profundos de las arterias espirales, sino que, en lugar de ello, conservan su arquitectura musculoelástica y su capacidad de responder a los vasoconstrictores endógenos, lo cual reduce la perfusión materna hacia la placenta y predispone a una hipoxia placentaria relativa, en una etapa posterior del embarazo.

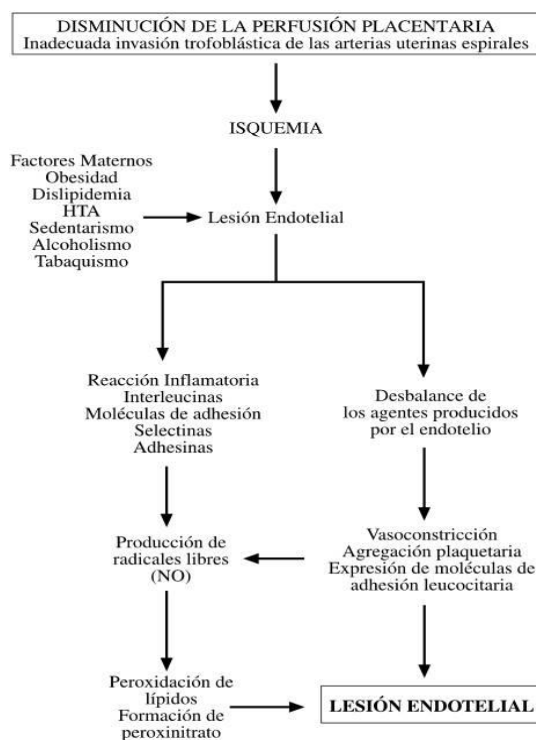
Además, las áreas de las arterias espirales que pertenecen al miometrio exhiben una anormalidad única que se caracteriza por daño a la pared vascular, necrosis fibrinoide, depósitos de lípidos, e infiltración de macrófagos y células mononucleares en las paredes vasculares y tejidos circundantes. Estos cambios, que en términos histológicos se asemejan a los que se observan en la aterosclerosis, se conocen como aterosclerosis aguda, y pueden conducir a oclusión de la luz vascular e infarto de la placenta. Es importante señalar que estos cambios se atribuyen a invasión trofoblástica endovascular anormal durante el segundo trimestre del embarazo, que predispone al feto a perfusión placentaria subóptima en un periodo inicial de la gestación⁵⁰.

Figura 2. Alteraciones moleculares durante la Disfunción Endotelial en la Placenta



Fuente: imagen tomada de ⁵⁰.

Figura 3. Flujograma sobre la disminución de la perfusión placentaria con la consecuente invasión trofoblástica inadecuada



Fuente: imagen tomada de ⁵⁰.

2.21.2 Teoría Invasión trofoblástica endovascular Anormal

Una teoría sostiene que los anticuerpos maternos, que se dirigen contra los antígenos paternos en los trofoblastos invasores, se necesitan para proteger a esos antígenos de que los reconozcan las células asesinas naturales de la decidua, lo que resguarda a los trofoblastos invasores de los ataques y rechazos del brazo celular del sistema inmunitario de la madre. En apoyo de esta teoría, se encuentra la observación de que la preeclampsia parece asociarse con un primer embarazo, y la supuesta falta de exposición y sensibilización materna anterior a los antígenos trofoblásticos paternos, en un embarazo previo.

El apoyo adicional para esta teoría, lo provee la observación de que la preeclampsia es más común en mujeres que utilizan anticoncepción de barrera, que entre quienes no utilizan estos métodos anticonceptivos antes del embarazo. Esto sugiere que la exposición y previa sensibilización de la madre, hacia los antígenos paternos en el esperma, protege contra la preeclampsia. La relación inversa que se observa, entre la duración de la cohabitación antes del embarazo y la frecuencia de preeclampsia, proporciona evidencia adicional de que la sensibilización materna a los antígenos paternos protege contra la preeclampsia⁵⁰.

2.21.3 Teoría basada en Inmunología y Genética

Los estudios que se realizaron, a lo largo de los años, muestran que la preeclampsia quizá sea más común en embarazos en los que el padre fue producto de un embarazo con preeclampsia. Si esto se aplica a la teoría que se está discutiendo, eso sugiere que algunos antígenos paternos determinados de manera genética son menos antigénicos que otros y, en consecuencia, tienen menos probabilidad de provocar una respuesta de los anticuerpos en la madre, lo cual disminuye la producción materna de anticuerpos que vayan a bloquear el proceso, y aumenta la probabilidad de invasión placentaria anormal y preeclampsia.

De manera alternativa, es posible que los genes heredados por el padre codifiquen la producción fetal alterada del factor de crecimiento insulínico 2, un homólogo de la insulina que se relaciona con la invasión placentaria. Otros genes que tal vez se hereden del padre, y que tengan una función en el desarrollo de este trastorno, incluyen aquellos que codifican la angiotensina, metilentetrahidrofolato reductasa y la mutación en el factor V de Leiden. Algunos estudios han demostrado que las células trofoblásticas invasoras, en el embarazo normal, atraviesan por un cambio antigénico, para asemejarse a los antígenos endoteliales vasculares, lo cual impide que las reconozcan y rechacen las células asesinas naturales de la decidua.

Es posible que los trofoblastos invasores no puedan realizar este cambio antigénico, lo que los expone al reconocimiento de las células asesinas naturales que detienen su invasión normal, contribuyendo a una invasión placentaria defectuosa al inicio del embarazo, y al riesgo subsiguiente de hipoxia-isquemia placentaria y preeclampsia. Es aquí donde se ha encontrado menor concentración del factor de crecimiento placentario y el VEGF no fijados, durante e incluso antes del desarrollo de los síntomas clínicos de preeclampsia⁵¹.

2.22 Factores de riesgo de Preeclampsia

Los factores de riesgo y predictores para la PE incluyen una amplia gama de condiciones, que reflejan la complejidad del proceso de la enfermedad y los puntos fuertes de la asociación, y se cuantifican utilizando índices de riesgo o radio de probabilidades. Se pueden clasificar en función de factores familiares, factores demográficos, antecedentes médicos o historia obstétrica, factores asociados al embarazo, factores paternos, niveles de laboratorio y estudios de imagen; entre ellos están:

Preeclampsia en embarazo anterior.

Historia familiar de preeclampsia en madre o hermanas.

Síndrome antifosfolípido.

Periodo intergenésico mayor a diez años.

Antecedente de enfermedad renal o proteinuria.

Embarazo múltiple.

Antecedente de diabetes mellitus, hipertensión, trombofilia, enfermedades del colágeno, nefropatía.

Primigestas o multiparidad.

Enfermedad trofoblástica del embarazo.

Obesidad.

Infecciones en el embarazo.

Menores de 20 años o mayores de 35 años⁵².

2.23 Diagnóstico de Preeclampsia

Se realiza con base en dos criterios: elevación materna en presión sistólica ≥ 140 mm Hg y diastólica ≥ 90 mm Hg, en dos ocasiones, con seis horas de diferencia y proteinuria ≥ 300 mg en muestra de orina de 24 horas. En el pasado, la tríada diagnóstica clásica incluía hipertensión, proteinuria y edema. Además de los hallazgos clásicos de hipertensión y proteinuria, es posible que las mujeres con este trastorno indiquen escotomas, visión borrosa o dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho.

Las anormalidades en análisis de laboratorio incluyen elevación en las concentraciones de hematocrito, deshidrogenasa láctica, transaminasas séricas y ácido úrico, así como trombocitopenia. Aunque es posible detectar la evidencia de CID con aumento en los productos de degradación de la fibrina, la hipofibrinogenemia y la prolongación en el tiempo de protrombina, y en el tiempo de tromboplastina parcial activada, se observan generalmente solo en casos con complicaciones debidas a desprendimiento o insuficiencia multiorgánica.

Figura 4. Criterios Diagnósticos de Preeclampsia

Criterios diagnósticos de Preeclampsia	
Tension Arterial	
• TAS > 140 mmHg o TAD > 90 mmHg en dos ocasiones y al menos 4 horas de diferencia después de la semana 20 y en mujer previamente sin HTA • TAS > 160 mmHg o TAD > 110 mmHg .	
y Proteinuria	
• 300 mg o mas en 24h ó • Proteína / creatinina > 0,3 mg/dl	
En ausencia de proteinuria , al menos de uno los siguientes factores:	
• Trombocitopenia < 100.000 / microliter • Insuficiencia renal: Cr(p) > 1,1 ng/dl o doble de creatinina en ausencia de enfermedad renal previa • Disminucion de función hepática :elevación de transaminasas al doble • Edema pulmonar • Cefalea o síntomas visuales	

Fuente: imagen tomada de ⁵².

2.24 Clasificación de la Preeclampsia

Según Rojas et al.⁵², la preeclampsia se clasifica en preeclampsia sin signos de gravedad y preeclampsia con signos de gravedad.

La preeclampsia con signos de gravedad se caracteriza por hipertensión sistólica igual o mayor de 160 mm Hg. y/o hipertensión diastólica igual o mayor de 110 mm Hg, tomados en una segunda ocasión con una diferencia de por lo menos 15 minutos, asociada a proteinuria, o puede diagnosticarse también con una hipertensión de cualquier grado, con o sin proteinuria, pero con afectación de órgano blanco. Por lo tanto, se clasifica como leve o grave dependiendo del grado de hipertensión y proteinuria, y por la presencia de otros datos. Además, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia recomienda que:

Si una gestante presenta preeclampsia sin signos de gravedad, se puede realizar un manejo expectante ambulatorio siempre que la paciente esté bien informada y se realice un seguimiento secuencial, monitoreos frecuentes maternos y fetales, incluida la presión arterial, ecografía y estudios de laboratorio (recuento de plaquetas, creatinina sérica, enzimas hepáticas)⁵².

Figura 5. Características diferenciales entre los subtipos de Preeclampsia

Preeclampsia	Leve	Grave
Presión arterial	140/90-160/110 mmHg	≥160/110 mmHg
Proteinuria	>300 mg/24 h y <2 g/24 h	>2 g/24 h
Edema	Pretibial/generalizado leve	Generalizado intenso
Diuresis	>500 mL/24 h	<400 mL/24 h
Complicaciones maternas	Ausentes	Presentes
Complicaciones fetales	Ausentes	Presentes

Fuente: imagen tomada de ⁵².

2.24.1 Criterios de severidad

Como se menciona previamente, el diagnóstico se establece frente a las cifras de hipertensión arterial mayores o iguales a 160/110 mm Hg o más en dos ocasiones separadas por 4 h, pero también se puede hablar de criterios de severidad cuando esto suceda, a menos que se inicie tratamiento antihipertensivo y sea asociado a plaquetopenia menor a 100.000/ml, hemólisis evidenciada por aumento de lactato deshidrogenasa mayor al valor normal de 600 UI, aumento de transaminasas glutámico pirúvica/alanina aminotransferasa o la oxalacética/aspartato aminotransferasa al doble de lo normal, dolor severo persistente en hipocondrio derecho o epigastrio, sin respuesta a los analgésicos, insuficiencia renal progresiva, edema pulmonar y alteraciones cerebrales o visuales.

Es primordial que, en cada consulta de pacientes con preeclampsia, se debe tener una valoración inicial de la paciente con el adecuado control de la presión arterial cada 15 minutos hasta la estabilización del cuadro, y posteriormente control horario; es decir, programar un conteo cada cierto tiempo de acuerdo con la severidad del caso. Se deben medir la saturación de oxígeno, temperatura axilar, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria. Sumados a la clínica existen estudios de laboratorio y valoraciones fetales que son complementarios, y se mencionaron al inicio en las pruebas solicitadas de control prenatal, como hemograma completo, examen de orina, albuminuria en 24 horas, índice proteinuria/creatininuria,

azoemia, creatininemia. ionograma, LDH, enzimograma hepático funcional (FEH), cultivo de estreptococo del grupo B si > 32 semanas, ecografía obstétrica para valorar crecimiento fetal, madurez e inserción placentaria, líquido amniótico y peso fetal estimado; así como Doppler fetoplacentario y la prueba sin estrés, para medir la frecuencia cardiaca antes del nacimiento, con la necesidad de revisar todo puntualmente por el riesgo de la madre y el feto⁵³.

2.25 Productos del metabolismo que influyen en la formación de la Preeclampsia

2.25.1 Proteínas

Moléculas formadas por aminoácidos que están unidos por un tipo de enlaces, conocidos como enlaces peptídicos. El orden y la disposición de los aminoácidos dependen del código genético de cada persona. Estas suponen aproximadamente la mitad del peso de los tejidos del organismo, y están presentes en todas las células del cuerpo, además de participar en prácticamente todos los procesos biológicos que se producen. La proteína en orina en niveles elevados se produce como consecuencia de la reducción de la integridad de la barrera glomerular, o reducción en la reabsorción tubular. Esta determinación sigue siendo un objetivo importante para el diagnóstico de preeclampsia.

2.25.2 Proteinuria

Es la presencia de proteínas en la orina en una cantidad elevada. Estos niveles pueden ser transitorios, permanentes, ortostáticos, monoclonales o por sobrecarga. La cantidad de proteínas en la orina que determina la proteinuria, una vez sobrepasada, es de 150 mg en la orina de 24 horas o 0 a 8 mg/dl, en el caso de tratarse de una prueba rápida con tira reactiva. En el caso de la proteinuria en el embarazo, se considera excesiva cuando se produce la pérdida de más de cinco microgramos en una única muestra, y de 300mg/día o más en muestra de orina de 24 horas.

2.25.3 Creatinina

Se forma en los músculos a partir de la creatina hidrolizada por acción de fosfato de creatina, como resultado del proceso de contracción muscular; el 2% de dicha sustancia se convierte diariamente en creatinina. Es excretada principalmente por los riñones, en forma de orina y una pequeña parte con las heces. Es un producto constante y depende de la masa muscular y de su eliminación por el riñón. La creatinina no modifica su nivel en el suero ni con la dieta, ejercicio, edad, sexo. Se elimina normalmente en el adulto, según el peso corporal, en orina de 24 horas.

2.25.4 Creatinuria

La creatinina es un producto de la descomposición de la creatina, que es una parte importante del músculo. La creatinina es eliminada por completo del cuerpo por medio de los riñones, lo que hace posible su medición a través de exámenes de orina. Es un derivado aminoácido con una masa molecular pequeña, lo cual permite que se filtre con libertad por el glomérulo; esta condición permite que se la utilice como un marcador de la filtración glomerular.

Su tasa de formación es dependiente de la masa muscular del individuo, es filtrada por los riñones y se encuentra siempre en la orina. La creatinina es un producto de desecho del organismo, con una tasa de eliminación normalmente constante. Si se miden simultáneamente la creatinina y las proteínas en una muestra de orina al azar, el resultado del cociente proteínas/creatinina presenta una precisión similar a la medida de proteinuria de 24 horas. La ventaja de determinar simultáneamente, en una muestra al azar de orina, permite evitar la incomodidad y la dificultad de recoger la orina durante un período de 24 horas.

2.25.5 Relación Proteína/Creatinina

Es el cociente entre el numerador que es el de las proteínas (mg/dl) y el denominador, que corresponde a la creatinina (mg/dl), en una muestra de orina al azar, y se considera significativo para proteinuria un valor igual o mayor a 0,3 (mg/ml). En general, tradicionalmente la cuantificación de proteína en orina de 24 horas se ha considerado como gold standard para la determinación de la preeclampsia. La evidencia actual ha demostrado que la relación Proteína/Creatinina es un predictor de las pérdidas diarias de albúmina en población gestante, con ventajas de requerir solo una muestra de orina aislada, por ser más económica y de resultado rápidos. Además, tiene la ventaja de corregir los cambios de concentración urinaria secundaria a la deshidratación, ejercicio o poliuria⁵⁴.

2.26 Complicaciones Metabólicas de la Preeclampsia

Los hallazgos localizados y diagnosticados en estas pacientes son múltiples, de tal manera que se pueden dividir de acuerdo con el área afectada. A nivel de la lesión cerebral inducida se puede encontrar necrosis fibrinoide, trombosis, microinfartos, edema cerebral y hemorragias petequiales, principalmente en la corteza cerebral. Los datos de las tomografías computarizadas incluyen hipodensidades focales de la sustancia blanca en los hemisferios cerebrales posteriores, lóbulos temporales y tallo encefálico, que posiblemente reflejan hemorragias petequiales con edema local como resultado. Las imágenes por resonancia magnética quizá revelen anormalidades occipitales y parietales en la distribución vascular limítrofe de las principales arterias cerebrales, al igual que lesiones en el tallo encefálico y ganglios basales. En casos graves, es posible que se presente hemorragia subaracnoidea o intraventricular.

2.26.1 Corazón

Existe una ausencia en la expansión normal del volumen intravascular, una reducción en el volumen normal de sangre circulante y una pérdida de la capacidad refractaria normal a los vasopresores endógenos, incluyendo la angiotensina II. El monitoreo hemodinámico invasivo en las pacientes con preeclampsia ha producido información contradictoria. Al depender de la gravedad del trastorno, de los efectos de tratamiento previo y de otros factores, la preeclampsia se ha descrito de manera diversa, como un estado de gasto cardíaco anormalmente elevado con baja resistencia vascular sistémica, un estado de gasto cardíaco anormalmente bajo con elevada resistencia vascular sistémica, o un estado de elevación tanto en el gasto cardíaco como en la resistencia vascular sistémica.

2.26.2 Pulmones

Las alteraciones en la presión coloidosmótica, en la integridad del endotelio capilar y en la presión hidrostática intravascular durante la preeclampsia, predisponen a edema pulmonar no cardiogénico. En las mujeres con preeclampsia como complicación adicional a la hipertensión crónica, la cardiopatía hipertensiva preexistente puede exacerbar la situación en cuanto al edema pulmonar no cardiogénico, que se relaciona con la preeclampsia. La administración excesiva de líquidos intravenosos y la movilización posparto del líquido extravascular acumulado también incrementan el riesgo de edema pulmonar. En la eclampsia, puede ocurrir lesión pulmonar debido a broncoaspiración del contenido gástrico, que conduce a neumonía, neumonitis o síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

2.26.3 Hígado

Las lesiones hísticas del hígado se caracterizan por depósitos sinusoidales de fibrina en las áreas periportales, con hemorragia circundante y trombos capilares portales. Es posible que ocurra necrosis centrolobulillar por perfusión reducida. Pueden existir hematomas subescapulares, y en casos graves puede implicar necrosis hepatocelular y CID. Los

hematomas intrahepáticos pueden progresar a ruptura hepática. El dolor epigástrico o en el cuadrante superior son síntomas clásicos que se atribuyen a distensión de la cápsula de Glisson.

2.26.4 Riñones

La lesión renal clásica de este trastorno, la glomeruloendoteliosis, se caracteriza por edema y distensión de las células del endotelio capilar glomerular, que conduce a estrechamiento de la luz de los vasos capilares. También existe incremento en la cantidad de vacuolas llenas de lípido en el citoplasma. Es posible detectar también inflamación de las células mesangiales. En los glomérulos se han observado inmunoglobulinas, complemento, fibrina y productos de la degradación de la fibrina, pero su presencia es variable.

2.26.5 Ojos

En los casos de preeclampsia se pueden encontrar vasoespasmo y edema retiniano, desprendimiento seroso de la retina y ceguera cortical. La ceguera es poco común; en general es transitoria, y se resuelve en el curso de horas a días después del parto⁵⁵.

2.27 Fármacos en Preeclampsia

En mujeres con preeclampsia y sin contraindicaciones para el trabajo de parto, el abordaje que se prefiere es el parto vaginal. En el caso de las crisis convulsivas se emplea el sulfato de magnesio, el cual se administra en dosis IV de 4-6 g durante 20-60 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento de 1-2 g por hora. Se vigilan la diuresis y la concentración sérica de creatinina, y la dosis de magnesio se ajusta según sea necesario para prevenir la hipermagnesemia. Es importante recordar lo necesario de evaluar los reflejos rotulianos y la frecuencia respiratoria en estas pacientes, ya que las concentraciones terapéuticas van de 4-8 mg/dl y, cuando los niveles de magnesio llegan a 10 mg/dl o más, se observa pérdida de los reflejos rotulianos y a concentraciones de 15 mg/dl o mayores, puede

ocurrir parálisis respiratoria; cuando las concentraciones superan 25 mg/dl, es posible que se presente paro cardíaco. Debe tenerse a mano gluconato de calcio (10 ml en una solución al 10%) en caso de hipermagnesemia. Para evitar el edema pulmonar, los líquidos IV totales no deben superar 100 ml/h.

El control del dolor se logra mediante anestesia regional o con analgésicos narcóticos intramusculares o IV. El monitoreo hemodinámico invasivo se reserva para el edema pulmonar refractario, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto u oliguria que no responde a la carga inicial de volumen. Si se requiere un parto por cesárea, debe disponerse de plaquetas para una posible transfusión en pacientes con recuentos plaquetarios menores a 50.000⁵⁵.

2.28 Eclampsia

La eclampsia es la presencia adicional de convulsiones (convulsiones tónico-clónicas generalizadas) en una mujer con preeclampsia que no se explica por un trastorno neurológico. La mayoría de los casos de eclampsia se dan dentro de las 24 h siguientes al parto, pero un pequeño grupo de casos se diagnostica de dos a diez días después del parto.

La convulsión ecláptica es potencialmente mortal para la madre y el feto. Los riesgos para la madre comprenden lesión osteomuscular (incluida la mordedura de la lengua), hipoxia y aspiración. El tratamiento para la madre consiste en el uso de sujeciones ligeras según sea necesario, la administración de oxígeno, la garantía del mantenimiento de vías respiratorias adecuadas y la obtención de un acceso intravenoso.

2.28.1 Datos relevantes en Eclampsia

En general, la administración de otro anticonvulsivo como el diazepam o fármacos parecidos no está justificada. La hiperactividad uterina transitoria de hasta 15 min de duración está asociada con alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal, como bradicardia o

taquicardia compensadora, reducción de la variabilidad y desaceleraciones tardías. Estas alteraciones remiten espontáneamente y no son peligrosas para el feto, a menos que persistan durante 20 min o más. El parto durante este periodo de estabilización materna impone un riesgo innecesario a la madre, y debe evitarse. Se suele realizar una gasometría arterial; hay que reparar cualquier desequilibrio metabólico y colocar una sonda de Foley para controlar la diuresis. Si la tensión arterial materna está elevada, si la diuresis es baja o si hay indicios de alteraciones cardíacas, conviene plantearse la colocación de un catéter venoso central y, quizá, la vigilancia con electrocardiografía continua.

En la mayoría de los casos, las convulsiones por eclampsia son autolimitadas y tienen una duración de uno-dos minutos. Las principales prioridades son asegurar que las vías respiratorias estén libres y prevenir las lesiones y la broncoaspiración del contenido gástrico. Las convulsiones por sí solas no constituyen indicación para la cesárea. No obstante, si no es posible el parto vaginal dentro de un periodo razonable, en la mayoría de los casos se lleva a cabo la cesárea. Varios estudios sugieren que el sulfato de magnesio es superior a la fenitoína, al diazepam y a un cóctel lítico, para prevenir las convulsiones recurrentes en mujeres con eclampsia⁵⁶.

2.29 Síndrome de HELLP

El síndrome de HELLP es una variante de la preeclampsia que se caracteriza por hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia. Es una indicación para proceder al parto, con el fin de evitar poner en peligro la salud de la mujer. Las mujeres con síndrome de HELLP, quienes tienen menos de 34 semanas de gestación, deben recibir corticoesteroides para el beneficio fetal. Si los laboratorios maternos no continúan empeorando, o el estado fetal no se deteriora, entonces es razonable intentar retrasar el parto entre 24 y 48 h para completar el tratamiento con corticoesteroides. Los criterios para el diagnóstico de este síndrome son los siguientes: hemólisis microangiopática, trombocitopenia, disfunción hepatocelular.

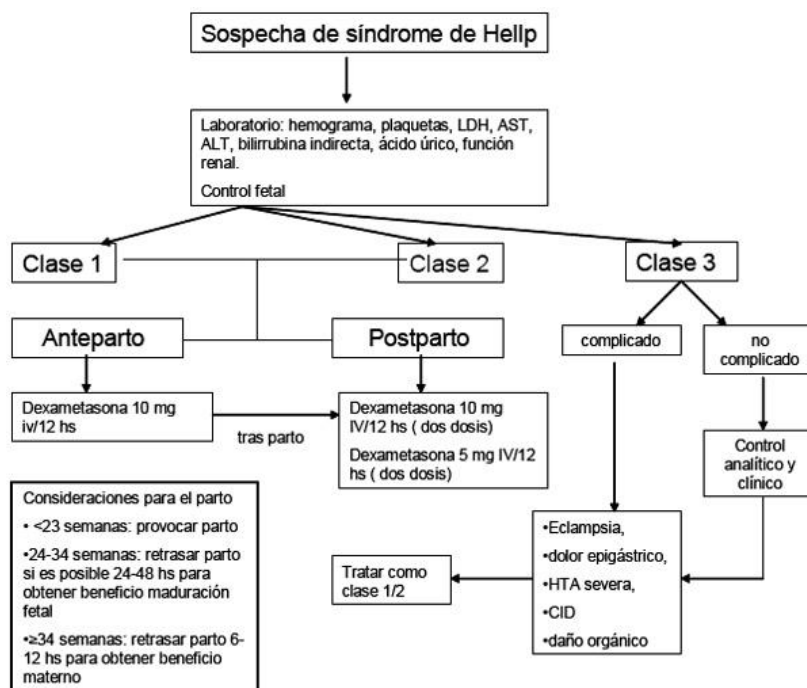
Con frecuencia, las pacientes que padecen el síndrome de HELLP son multíparas y tienen cifras tensionales inferiores a las de muchas pacientes con preeclampsia. La disfunción hepática puede manifestarse como un dolor en el cuadrante superior derecho, y con mucha frecuencia se diagnostica erróneamente como una colecistopatía o indigestión. La gran morbimortalidad que ocasiona el síndrome de HELLP no detectado hace que el diagnóstico exacto sea imprescindible. En la mayoría de los casos, los primeros síntomas son imprecisos, como náusea, emesis o un síndrome pseudovírico inespecífico. La transfusión de plaquetas antes o después del parto está indicada si la cifra de trombocitos es $< 20000 \text{ mm}^3$, y puede ser aconsejable realizar una transfusión en las pacientes con una cifra $< 50000/\text{mm}^3$ antes de proceder a un parto por cesárea.

Tabla 6. Clasificaciones Síndrome de HELLP

Clasificación Mississippi (Martin)	Clasificación de Tennessee (Sibai)
Plaquetopenia	Plaquetopenia
Clase 1: menor de 50.000 mm^3	Menor de 100.000
Clase 2: 51.000 a 100.000 mm^3	Hemólisis y disfunción hepática
Clase 3: 101.000 a 150.000 mm^3	- LDH igual o mayor de 600 UI/L - TGP mayor de 70 UI/L
Hemólisis y disfunción hepática	Formas completas: los tres elementos
- LDH igual o mayor de 600UI/L - TGO, TGP o ambas mayores de 40 UI/L	Formas incompletas: dos de los tres criterios

Fuente: elaboración propia con base en la referencia⁵⁶.

Figura 6. Flujograma del uso de corticoterapia en el Síndrome de HELLP



Fuente: imagen tomada de ⁵⁶.

2.29.1 Fármacos en Síndrome de HELLP

El tratamiento de los casos de síndrome de HELLP debe individualizarse en función de la edad de gestación en el momento de la presentación, los síntomas maternos, la exploración física, los datos analíticos y el estado del feto. El nacimiento en estas pacientes generalmente no debe retrasarse. En embarazos de menos de 34 semanas de gestación, puede intentarse la administración de corticoesteroides por 48 h para beneficio fetal, con una evaluación analítica frecuente, tanto materna como fetal. El empeoramiento del estado es una indicación para el parto, independientemente del curso de corticoesteroides y la edad de gestación⁵⁷.

Figura 7. Medicamentos de uso en Eclampsia con sus respectivas dosis

• Inicio de sulfato de magnesio	Bolo inicial de 4 a 6 gramos seguidos de 1 a 2 gramos por hora intravenoso hasta las 24 horas postparto.
• Terapia con corticocorticoesteroides	10 mg intravenoso cada 12 hora anteparto y postparto hasta tener recuentos plaquetarios de 100,000/ mm ³ . Posteriormente se reduce a 5 mg intravenoso cada 12 horas hasta la remisión del síndrome
• Control de la presión arterial sistólica con antihipertensivo	El objetivo es mantener cifras de presión arterial entre mantener la presión arterial sistólica de 140-155mm Hg y diastólicas de 80-100mm Hg

Fuente: imagen tomada de ⁵⁷.

2.30 Procedimientos de Intervención en pacientes con Preeclampsia

Es esencial que ante los casos presentes de mujeres con dicha patología, como en toda emergencia, se debe priorizar la estabilización de la paciente gestante, ingresándola a unidad de cuidados intensivos; se inicia la inducción de la maduración pulmonar fetal entre periodos de las 24 y 34 semanas con dexametasona 6 mg intramuscular cada 12 horas, o betametasona 12 mg intramuscular cada 24 horas; iniciar dieta normocalórica, normoproteica y normosódica; si se requiere aporte de fluidos intravenosos no deben superar los 80 ml/h; valorar la necesidad de tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial; y siempre se debe tener mucha precaución frente a descensos bruscos de la presión arterial, respetando las cifras objetivo, en particular la presión arterial diastólica, dado que puede alterarse la perfusión placentaria y comprometer así la salud fetal⁵⁸.

2.31 Protocolo Tratamiento

En los apartados previos se mencionaron los fármacos pertinentes al tratamiento de cada grupo de trastornos hipertensivo y cuándo utilizarlos, pero se pretende describir todos como un protocolo, para conocer a fondo qué cantidad usar y cuántas veces como mínimo o máximo. En el caso de una paciente con eclampsia, se debe utilizar:

Al inicio se debe administrar 4 gramos intravenoso lento (más de 5 minutos), luego 1 gramo por hora intravenoso (dilución 12 g en 1000 ml de suero fisiológico) a 84 ml/h. Si la paciente ya está recibiendo sulfato de magnesio de 2 a 4 gramos intravenosa adicionales durante 5 minutos⁵⁸.

En la emergencia hipertensiva, las recomendaciones en el ámbito hospitalario son con fármacos de primera línea para el tratamiento en agudo de la hipertensión severa, como la nifedipina vía oral, el labetalol intravenoso y la hidralazina intravenosa, la cual no se encuentra disponible en muchos países. Al valorar cada una, la nifedipina de acción inmediata vía oral es el fármaco de primera línea, de la que se maneja una dosis inicial de 10 mg vía oral con un control de presión arterial en 20 min; de persistir cifras altas y mayores al objetivo, se debe administrar nifedipina de liberación inmediata 20 vía oral, con su control en 20 min.

Si persistiera, se asocia labetalol iniciar a dosis de 40 mg en 2 min. Una vez logrado el objetivo de la presión arterial, se debe mantener un control en diferentes lapsos de tiempo: cada 10 minutos por una hora, cada 15 min por una hora, cada 30 min por una hora y cada cuatro horas posteriores sigue siendo opcional y de acuerdo con la clínica de la paciente. Por otro lado, cuando se utiliza el labetalol intravenoso como fármaco de primera línea, se inicia con un bolo de 20 mg lento en plazo de dos minutos; se hace un chequeo para el control de presión arterial en 10 minutos; si persistiera PA mayor a cifras objetivo, administrar labetalol 40 mg intravenoso.

Si aún persiste posterior a este proceso, se realiza un nuevo control de PA en 10 min; si persistiera PA mayor a cifras objetivo, administrar labetalol 80 mg intravenoso en más de dos minutos, lo cual se repite por dos veces consecutivas. Continuar con estos ciclos por un máximo de 300 mg día; si no se lograra el control de cifras con esa dosis, asociar otro fármaco, siendo el fármaco de segunda línea ideal la nifedipina.

Por diferentes razones, si los medicamentos previos no logran su cometido, los medicamentos anuentes a colaborar en esta patología son los de segunda o tercera línea de tratamiento, como:

La nitroglicerina con una dosis inicial 5 mcg/min en una dilución aproximada de 25 mg en 250 ml de suero glucosado al 5% a pasar por bomba de infusión continua en material radiopaco, iniciando infusión a 6 ml por hora y aumento gradual doblando la dosis cada 5 minutos si precisa, pero tomando en cuenta dosis máxima de 100 mcg/min. Adicional, está el nitroprusiato sódico a una dosis de 0,25 mcg/kg/min en una dilución de 50 mg en 250 ml de suero glucosado al 5% a pasar por BIC con dosis máxima 10 mcg/ kg/min. Pero es relevante recordar que sólo (sic) estará indicado si han fracasado los otros tratamientos ya que es fetotóxico por acúmulo de cianida si se utiliza más de 4 horas⁵⁸.

2.32 Criterios de interrupción de la gestación

Una vez estable la paciente, se establecen ciertos criterios como elementos para la interrupción inmediata en las siguientes alteraciones, agrupadas según sistemas:

(...) sistema nervioso central, eclampsia, accidente cerebro vascular, síndrome de encefalopatía posterior reversible, ceguera cortical, desprendimiento de retina, Glasgow menor a 13, hipertensión no controlada luego de 12 horas de tratamiento con dos fármacos a dosis plenas, saturación de O₂ menor a 92%, edema pulmonar, requerimiento de parte de la gestante de inotrópicos, cardiopatía isquémica, falla renal con necesidad de hemodiálisis, plaquetopenia menor a 50.000, necesidad de transfusión de

hemoderivados, falla hepática acompañado por valores de INR mayor a 2 (en ausencia de CID o tratamiento con warfarina, sospecha de hipoxia fetal aguda u óbito fetal)⁵⁸.

2.33 Interrupción de la gestación

Es importante tener en cuenta que dicha patología, como se ha comentado a lo largo de la investigación, es un binomio madre-feto y, al poner en riesgo la vida de cualquier vida, se puede canalizar la idea de interrumpir el embarazo para evitar cualquier riesgo. Si se toma la conducta expectante según edad gestacional menor a 24 semanas, el manejo expectante de la preeclampsia se asocia con una alta mortalidad perinatal y tasas de complicaciones maternas. Por esto, debe plantearse a la paciente la posibilidad de interrumpir la gestación.

Entre las 24 y 34 semanas, los estudios observacionales sugieren que las mujeres son elegibles para la atención expectante después de un período inicial de observación y estabilización, siempre y cuando se valore la conducta expectante en pacientes candidatas para él, para lo cual existen criterios de no elegibilidad maternos o abandono de la conducta expectante, como el caso del paciente que no consiente dicha conducta, presión arterial grave incontrolable farmacológicamente, pródromos que no ceden con la instauración del tratamiento profiláctico de las convulsiones, como la hiperreflexia con clonus o cefalea intensa, alteraciones visuales o alteración de conciencia, epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho, edema pulmonar, afectación orgánica materna progresiva, deterioro de la función real, NST no reactivo, tomando en cuenta siempre la edad gestacional, y se consideran los elementos como las desaceleraciones tardías repetitivas, las desaceleraciones variables severas, la variabilidad disminuida, la bradicardia fetal o el patrón no alentador.

Actualmente, no existe una herramienta exacta que permita establecer el correcto balance entre los riesgos maternos y fetales. Se han desarrollado múltiples escalas para el cálculo de riesgo o probabilidad de desarrollo de complicaciones en la paciente con preeclampsia severa. Entre las más utilizadas se encuentra el score de PIERS, recomendado por FIGO, el cual es un libro reconocido sobre la hipertensión en embarazo; en dicha literatura se menciona que este no sería aplicable a pacientes de población latina, puesto que

las tasas de morbilidad y mortalidad por preeclampsia son considerablemente más altas que el grupo poblacional con la que se diseñó⁵⁸.

2.34 Puerperio

Posterior a conocer la fisiopatología, y todas las alteraciones que causan en las mujeres gestantes los trastornos hipertensivos, se debe recordar que la madre, posterior a un caso de preeclampsia, no sale del centro hospitalario de manera rápida, sino que debe tener un control posparto y los cuidados para evitar cualquier efecto metabólico secundario. Por ello es importante conocer el protocolo:

La paciente permanecerá por al menos 24 horas en unidad de cuidados intensivos con los controles antes mencionados, se mantendrá sulfato de magnesio por al menos 24 horas, tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular como la enoxaparina 40 mg subcutáneo por día, siempre en caso de cesárea iniciarla doce horas posteriores a la realización de anestesia raquídea y cuando existan factores de riesgo tromboembólicos. Este período de tromboprofilaxis podrá variar desde siete días en caso de cesárea o de 2 a 6 semanas en caso de asociar factores de riesgo tromboembólicos. Posterior continuar tratamiento antihipertensivo si la presión arterial es mayor o igual a 160/110, evitar uso de alfametildopa dado su uso se asocia a mayor incidencia de depresión post parto. Y las metas objetivo de presión sistólica entre 140 y 150 mm Hg; y diastólicas entre 90 y 100 mm Hg⁵⁹.

Y en dado caso, la gestante, por su situación crítica y de extrema vigilancia, estará internada en el centro de atención médica; por lo tanto, puede ser que existan indicaciones de neuroimagen, mediante tomografía de cráneo inicialmente y eventualmente resonancia nuclear magnética, para descartar trombosis de senos subdurales, accidentes cerebrovasculares, isquémicos o hemorrágicos, o la presencia de edema cerebral en todas las pacientes que no tienen una evolución neurológica satisfactoria, presentan la convulsión después de 48 horas del parto, casos de eclampsia atípica o complicada⁵⁹.

2.35 Prevención de la Preeclampsia

Otro apartado de gran relevancia es la prevención de la preeclampsia; esta es un área de amplia investigación y discusión, que se ha planteado ante la necesidad de reducir las complicaciones que esta patología puede causar tanto a la madre como al producto de la concepción; por ejemplo, la restricción del crecimiento intrauterino, amenaza de parto prematuro, mortalidad materna y fetal; por esto, se proponen diversas medidas tanto no farmacológicas como farmacológicas.

En un escenario, destacan los suplementos vitamínicos como posibles agentes protectores en la preeclampsia, dentro de los que se pueden mencionar las vitaminas C, D, E y el calcio, ya que se ha descrito en la literatura que un factor, contribuyente a la aparición de la preeclampsia, puede ser la presencia de cantidades excesivas de productos químicos llamados radicales libres, y es aquí donde las vitaminas C y E pueden neutralizarlos. Por otro lado, la vitamina D se contrapone o modula el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el cual se vincula a múltiples factores, como el exceso de mineralocorticoides, las disfunciones endoteliales, las anomalías neuromusculares y la actividad simpática, que condicionan el balance hídrico y electrolítico, amenazando el balance fisiológico entre la madre y el feto.

En relación con estos aspectos, se le ha atribuido a la vitamina D un efecto inhibitor sobre las citoquinas proinflamatorias de las interleucinas 1 β , interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gamma, además de un efecto potenciador de las moléculas inmunosupresoras catelicidina e interleucina 10, que puede reducir la respuesta inflamatoria y apoptótica, mientras que un estado deficitario de esta vitamina se ha postulado como un posible factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia.

El uso de suplementos de aceite de pescado, durante la segunda mitad del embarazo, es otra de las estrategias propuestas para prevenir la génesis de la preeclampsia. La hipótesis que los respalda es que este aceite con alto contenido de ácidos omega-3, el cual es un precursor de prostaglandinas, podría prevenir o mejorar la preeclampsia.

Por otro lado, es importante recordar cómo se recomendaban dietas bajas en sal para el tratamiento del edema, tanto en mujeres embarazadas como no embarazadas, y se pensaba que al estar en niveles bajos también podría prevenir la preeclampsia. Sin embargo, actualmente, en la mayor parte del mundo, no se recomienda a las mujeres alterar su consumo de sal durante el embarazo.

Al dejar de lado los productos naturales, la historia también involucra al sector de la farmacología con variados productos que han sido propuestos para la prevención primaria de la preeclampsia. Entre ellos están agentes antiplaquetarios, como la aspirina o ácido acetil salicílico, el cual es un fármaco antiplaquetario que inhibe la síntesis del tromboxano A₂ por acetilación irreversible de la enzima ciclooxigenasa, actuando directamente sobre la vasoconstricción y estimulación de la agregación plaquetaria que ocurre en la fisiopatología de la preeclampsia. Muchas interrogantes se han planteado en cuanto a la edad gestacional más adecuada para el inicio de la aspirina; sin embargo, no se ha establecido un consenso de esta. Lo que se considera es que, si las manifestaciones clínicas de preeclampsia se presentan principalmente hacia la segunda mitad del embarazo, se podría considerar iniciarla antes de esta etapa.

También entre las investigaciones más novedosas se encuentran las estatinas; estas son inhibidores competitivos de la enzima 5-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima, asociado a la vía del ácido mevalónico. Su papel en la preeclampsia es por el creciente número de estudios que demuestran un aumento en la producción de PlGF y reducen sFtl y TxA₂. Las acciones pleiotrópicas adicionales de las estatinas incluyen una mayor invasión trofoblástica y un mejor flujo sanguíneo placentario, efectos antiinflamatorios y antioxidantes, protección endometrial, inhibición de la adhesión plaquetaria y efectos anticoagulantes, lo que ayudaría a contrarrestar la fisiopatología presente⁶⁰.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

En el presente apartado, se pretende realizar una reflexión sistemática del método utilizado en esta investigación. Existe una estrecha relación entre la teoría y el método, ya que la teoría que se describió en capítulos anteriores permitirá la adecuada interpretación de los resultados, cuya búsqueda se basará en los criterios metodológicos descritos a continuación. Esta relación permite el desarrollo de la ciencia, generando conocimiento nuevo a partir de la evidencia científica. Se detallarán aspectos como el tipo de investigación, diseño y enfoque; además, se procura mostrar el tipo de fuentes de información utilizadas y su respectiva sistematización apegada al método científico.

Además, resulta importante señalar que esta investigación se apega a las normativas actuales de la Universidad Internacional de las Américas, tanto de citación, estilo, forma, así como también sobre la adecuada sistematización de la información⁶¹. Lo anterior está basado en los criterios de uniformidad del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICJME), por sus siglas en inglés, que es un pequeño grupo de editores de revistas médicas generales y representantes de organizaciones relacionadas seleccionadas, que trabajan juntos para mejorar la calidad de la ciencia médica y sus informes correspondientes.

3.1 Tipo de la Investigación

En la elaboración de dicha investigación, se realizó una revisión bibliográfica tipo descriptiva. Esto se sustenta a partir de la definición básica de investigaciones del mismo tipo; es decir, la revisión de literatura consiste en la detección y consultoría de información de tipo científico, que le permite, al investigador, la selección con la respectiva clasificación de características esenciales de un fenómeno para su entendimiento. Esto permite que la descripción, basada en evidencia del fenómeno sometido a análisis, cree nuevas teorías acerca del tema, así como mostrar la situación actual de este, permitiendo el desarrollo de recomendaciones en torno al contexto y momento en el que se fomente una nueva investigación⁶².

Este tipo realiza una sumatoria de diferentes investigaciones y artículos, que da una idea sobre cuál es el estado actual de la cuestión a investigar. En la revisión se lleva a cabo una valoración crítica de otras investigaciones sobre un tema determinado, proceso que ayuda a poner el tema en su contexto. Si se desea realizar una verdadera revisión integral de la literatura, el trabajo que se realice debe ofrecer al lector un resumen conciso, objetivo y lógico del conocimiento actual sobre un tema en particular.

La revisión, por tanto, no es un ensayo de los propios puntos de vista y opiniones. Tampoco es una serie de citas o largas descripciones de trabajo de otras personas. Es un texto escrito que tiene como propósito presentar una síntesis de las lecturas realizadas durante la fase de investigación documental, seguida de unas conclusiones o una discusión. La elaboración de una típica revisión bibliográfica pasa por tres grandes fases: la investigación documental, la lectura y registro de la información, y la elaboración de un texto escrito.

El propósito de la revisión de la literatura es hacer uso de la crítica y de los estudios anteriores de una manera ordenada, precisa y analítica. Se presenta como un análisis crítico del tema de interés, al tiempo que señala las similitudes y las inconsistencias en la literatura analizada. Es decir; intervienen las voces de los autores a los que se referencia, pero la voz de autor actual también debe estar presente en ese nuevo diálogo. No basta simplemente con parafrasear o resumir fielmente las ideas de otros textos, sino que es necesario comentar, cuestionar e interrogar lo que dicen.

De igual manera, cabe señalar que este escrito no utiliza ningún método estadístico para la sistematización de la información, por lo que no existe una muestra de estudio ni hipótesis. El objetivo de la investigación se centra en la búsqueda de artículos científicos, como se menciona previamente, que señalen la relevancia en la utilidad de biomarcadores moleculares para la detección de un trastorno ginecoobstétrico que afecta en un alto porcentaje la vida materna y fetal, como lo es la preeclampsia.

3.2 Fuentes de Información

Para sustentar los resultados de esta investigación, se utilizarán únicamente fuentes primarias. Se sistematizarán los artículos científicos de acuerdo con su nivel de evidencia y grado de recomendación, lo anterior en aras de realizar medicina basada en evidencia (MBE).

La medicina basada en evidencia:

Es un proceso cuyo objetivo es el de obtener y aplicar la mejor evidencia científica en el ejercicio de la práctica médica cotidiana. Para ello, se requiere la utilización concienzuda, juiciosa y explícita de las mejores evidencias disponibles en la toma de decisiones sobre el cuidado sanitario de los pacientes. En el idioma coloquial, se entiende por evidencia la certeza manifiesta sobre una cosa que elimina cualquier duda racional sobre la misma. Algunos autores prefieren la utilización del término Medicina Basada en Pruebas, considerando a estas últimas como los argumentos o razones que demuestran una cosa. Desde esta perspectiva, el proceso consistiría en la selección de los mejores argumentos científicos para la resolución de los problemas que la práctica médica cotidiana plantea⁶³.

Por esta razón, al considerar que solo se utilizarán artículos científicos, resulta importante señalar que se seguirá un proceso sistemático de selección de la información mediante características de temporalidad, contenidos, duplicidad, y de muy alta importancia los criterios de inclusión y exclusión.

Además, se utilizarán operadores booleanos, o también llamados operadores lógicos, que son nexos lógicos entre los términos que explican la relación entre conceptos de búsqueda. Los motores de búsquedas de Internet permiten el uso de los operadores booleanos; la adecuada utilización de estos operadores permite mejores resultados en la recuperación de información, dentro de los cuales se usarán “AND”, “OR”, y “NOT”⁶⁴.

Se prefieren artículos de carácter científico con opiniones de expertos del área de Ciencias de la Salud, ya que presentan un amplio conocimiento sobre la patología. No se

utilizaron fuentes de carácter secundario, como noticias de periódicos o blogs, a razón de que no cuentan con la calidad ni credibilidad para la presente investigación.

3.3 Criterios de búsqueda de la información

Los criterios de búsqueda que se aplicaron para la obtención de datos, en dicha investigación realizada, se encuentran en la siguiente tabla, donde se incluyen los motores de búsqueda, el periodo de estudio y el idioma establecido para el estudio. Es importante recalcar que este apartado, y los documentos que se utilizaron como bibliografía, deben ser adecuados en respuesta a los objetivos establecidos para el análisis.

Tabla 7. Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Artículos publicados sobre preeclampsia entre los años 2017-2022.	Artículos publicados sobre Hipertensión Crónica en mujeres embarazadas.
Artículos que contengan las palabras clave: Preeclampsia, Biomarcadores moleculares en diagnóstico de preeclampsia, Fisiopatología de la preeclampsia, Instrumentos métricos para el diagnóstico de preeclampsia, Pathophysiology AND preeclampsia, Diagnostic AND preeclampsia, Molecular biomarkers AND preeclampsia, Protocols for preeclampsia.	Artículos que utilizaran otras pruebas diagnósticas diferentes a las de interés de esta revisión bibliográfica, tales como: estudios genómicos.
Artículos publicados en China, America y Costa Rica.	
Artículos publicados en los idiomas inglés y español.	

Fuente: elaboración propia, 2022.

Tabla 8. Criterios de búsqueda de información, acorde con los objetivos

Objetivo	Descriptores	Motores de Búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Identificar la fisiopatología asociada a los trastornos hipertensivos que pueden presentarse en el embarazo.	-Generalidades de embarazo. -Generalidades de trastornos hipertensivos en el embarazo. -Fisiopatología de HTA en embarazo.	Google Académico, Elsevier, PubMed, Embase, Redalyc, SciELO, NIH.	2017-2022	Inglés / Español
Determinar las herramientas métricas en el diagnóstico de preeclampsia utilizadas a nivel científico, tanto nacional como internacional, para el manejo de la patología.	-Generalidades de la preeclampsia. -Métodos de diagnóstico de preeclampsia existentes. -Métodos de diagnóstico de preeclampsia en estudio.	Google Académico, Elsevier, PubMed, Embase, Redalyc, SciELO, NIH.	2017-2022	Inglés / Español
Establecer los beneficios del uso de los biomarcadores moleculares como prueba	-Generalidades de biomarcadores moleculares.	Google Académico, Elsevier, PubMed, Embase,	2017-2022	Inglés / Español

diagnóstica para preeclampsia.	-Utilidad de los biomarcadores moleculares. -Comparación del uso entre los biomarcadores.	Redalyc, SciELO, NIH.		
Describir los protocolos de aplicación que existen a nivel de la Caja Costarricense de Seguro Social en el manejo de la preeclampsia.	-Existencia de protocolos de diagnóstico para preeclampsia. -Métodos usados en Costa Rica.	Google Académico, Elsevier, PubMed, Embase, Redalyc, SciELO, NIH.	2017-2022	Inglés / Español

Fuente: elaboración propia, 2022.

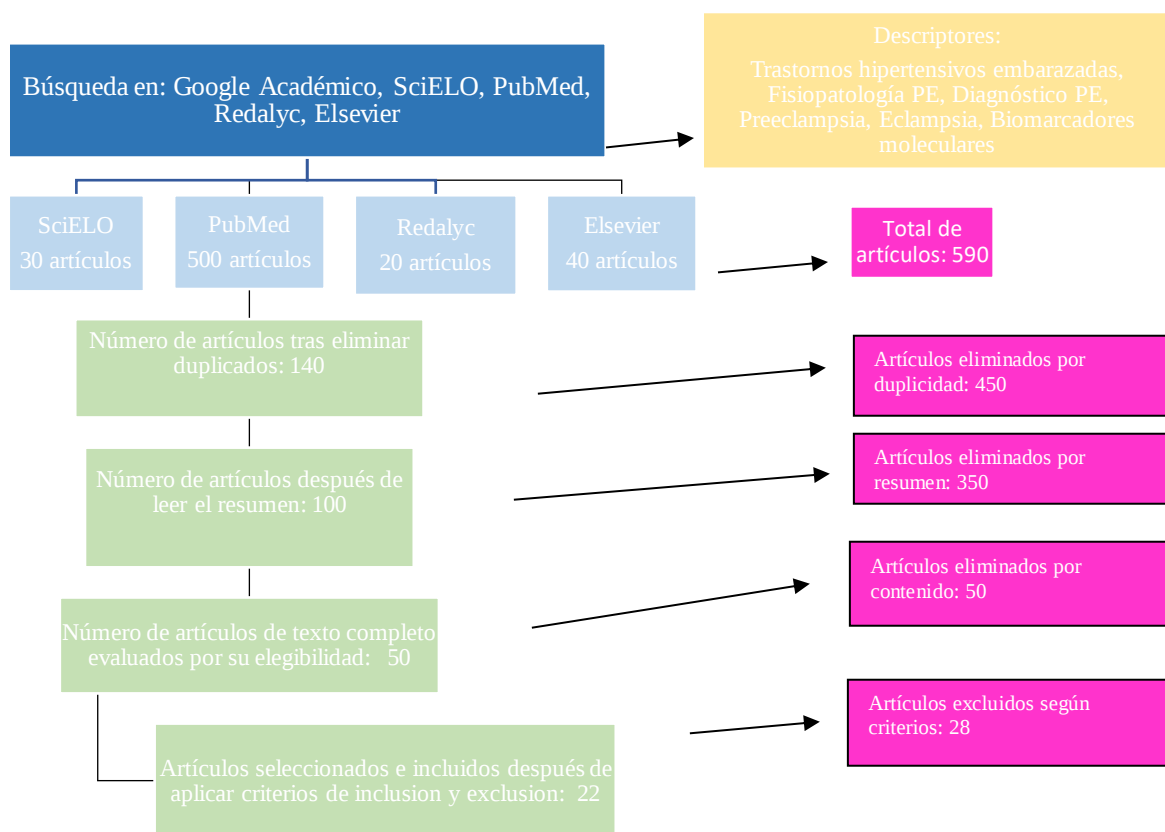
3.4 Análisis de la Información

En la búsqueda de la información se obtuvieron 590 artículos, entre los años 2011 y 2022, en los idiomas inglés y español. Sin embargo, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión mediante revisión del título y abstracto, se redujo el número de artículos a 450. Se excluyeron aquellos que no cumplían con el objetivo del tema y, al ser artículos que abordaban otro tipo de población, como mujeres posparto o no gestantes, patologías que no se relacionan con los trastornos hipertensivos en el embarazo, donde se mencionaban enfermedades como trombofilias, diabetes mellitus, lupus, COVID-19, entre otras. Así como también aquellos, que, dentro de su contenido, no mencionaban pruebas diagnósticas, evaluaciones, intervenciones médicas o quirúrgicas, o tratamientos a realizar en una

embarazada con preeclampsia. Por otro lado, también se descartaron artículos que contaban con más de cinco años desde su publicación, ya que el tema seleccionado para dicha monografía se encuentra en el mundo médico en etapas de estudios o con seleccionados usos a nivel internacional, pero relativamente desconocido. Y al utilizar artículos de mayor tiempo de caducidad, se ocultaría una etapa más fuerte y conocida de dicha patología, para poder avanzar en su diagnóstico y tratamiento.

De esta manera, se logra reducir a un total de 22 artículos. Dicho lo anterior, estos fueron escogidos por ser artículos con mayor nivel de evidencia, recientes, y además fueron elegidos de acuerdo con su contenido y el objetivo de la investigación, porque abordan trastornos hipertensivos en el embarazo; además, sobre el uso de biomarcadores moleculares para la detección de la preeclampsia. Asimismo, hay menciones de diferentes herramientas métricas, laboratorios y técnicas ultrasonográficas, que también se utilizan para un diagnóstico precoz y oportuno, así como el tratamiento o nuevas técnicas de prevención, de acuerdo con la edad gestacional y con el trimestre en el que se encuentre la mujer embarazada.

Figura 8. Proceso de Búsqueda y Selección de la Información



Fuente: elaboración propia, 2022.

3.5 Artículos según el nivel de evidencia

Entre la información recopilada hay 22 artículos, todos relacionados con trastornos hipertensivos en embarazo, fisiopatología de preeclampsia y uso de biomarcadores moleculares para su diagnóstico. En el anexo 1 se detallan los artículos que fueron revisados para dar sustento al estudio, donde se especifican: título, autor, revista y año en que fueron publicados.

Tabla 9. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	%
1	Metaanálisis	3	14%
2	Estudios Cohorte Prospectivo	9	40%
3	Revisión Sistematica de estudios observacionales	5	23%
5	Revisión bibliográfica	5	23%
Total	----	22	100%

Fuente: elaboración propia, 2022.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

A continuación, se presentarán los resultados obtenidos durante la realización de la presente investigación, donde se le dará respuesta a cada uno de los objetivos específicos planteados con anterioridad.

Fisiopatología asociada a los trastornos hipertensivos que pueden presentarse en el embarazo

En primer lugar; se destaca un artículo científico publicado por Qu et al.⁶⁵ quienes afirman que los factores genéticos, demográficos, dietéticos y ambientales predisponentes desencadenan malas adaptaciones uteroplacentarias y conducen a una placentación defectuosa, a una disminución del desarrollo placentario y a la vascularización uteroplacentaria. Las malas adaptaciones uteroplacentarias podrían involucrar la respuesta inmune uteroplacentaria, las integrinas y las metaloproteinasas.

En el embarazo normal, los citotrofoblastos expresan moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, como HLA-C, HLA-E y HLA-G, que interactúan con sus respectivos receptores inhibidores KIR, CD 94/NKG e ILT-2 en las células asesinas naturales (NK), inhibiendo así las células NK y evitando que ataquen los tejidos placentarios y fetales. En la PE, una disminución en la interacción HLA-C/KIR conduciría a una mayor actividad de las células NK y al ataque de los tejidos placentarios y fetales. En la EP, los factores de riesgo genéticos y ambientales provocan una respuesta inmunitaria materna anormal, apoptosis de las células trofoblásticas, placentación defectuosa, invasión superficial del trofoblasto y remodelación inadecuada de la arteria espiral, lo que conduce a RUPP e isquemia/hipoxia placentaria. La placenta isquémica/hipóxica provoca la liberación de factores bioactivos como sFlt-1, sEng, TNF α , IL-6, HIF, ROS y AT₁ AA. Los factores bioactivos podrían atacar las células endoteliales, causando disfunción endotelial, vasodilatadores disminuidos y aumento de ET-1 o células VSM, causando aumentos en Ca²⁺, PKC y ROCK, y conduce a un aumento de la vasoconstricción⁶⁵.

Por su parte, Cirkovic et al.⁶⁶ realizaron una revisión sistemática buscando en PubMed, Web of Science y Embase artículos de investigación originales publicados a lo largo del tiempo, hasta el 31 de mayo de 2019, en inglés. Los estudios elegidos compararon los niveles de metilación del ADN en mujeres embarazadas con preeclampsia versus sin preeclampsia como factor fisiopatológico. Se incluyeron 90 artículos. Los estudios de todo el epigenoma identificaron cientos de regiones diferencialmente metiladas en pacientes con preeclampsia.

Se identificaron 1 346 artículos potencialmente elegibles. Tras la inspección de los títulos y resúmenes, se excluyeron 1 253 artículos porque no eran artículos originales, no tenían PE como resultado, no compararon PE y grupos de control, examinaron poblaciones distintas de las mujeres (animales, líneas celulares), no exploraron la metilación por niveles, o eran resúmenes. De los 93 artículos de texto completo que se revisaron, 90 fueron seleccionados para su inclusión en la revisión sistemática.

Hubo 30 estudios que utilizaron un enfoque de todo el epigenoma, para buscar sitios diferencialmente metilados asociados con la preeclampsia. Cuatro de ellos usaron solo un enfoque con dos estudios donde usaron tejido placentario, uno usó sangre periférica materna y placenta, y otro usó sangre de cordón umbilical y placenta, y 26 estudios combinaron esta técnica con análisis de genes candidatos. Veintitrés estudios analizaron los niveles de metilación de todo el epigenoma en el tejido placentario; dos usaron sangre periférica materna (glóbulos blancos), tres usaron sangre del cordón umbilical, tres usaron las arterias grasas omentales, un estudio analizó tanto el tejido placentario como la sangre periférica materna, y uno analizó en las células sanguíneas de la placenta y del cordón umbilical.

Todos los estudios de todo el epigenoma, con la excepción de dos, informaron sitios de metilación significativos, incluida la hipermetilación y la hipometilación, en pacientes con EP, en comparación con mujeres embarazadas sin EP. En 14 de 19 estudios, se encontró hipometilación en el tejido de la placenta, mientras que en tres estudios se detectó hipermetilación en los glóbulos blancos maternos. Los resultados de los estudios de sangre del cordón umbilical encontraron lo contrario, uno informó hipometilación, mientras que dos informaron hipermetilación.

Cinco de los estudios de todo el epigenoma mostraron que los perfiles de metilación diferían entre los pacientes con EP temprana y los controles, pero ninguno o menos sitios diferencialmente metilados se encontraron al comparar la EP de inicio tardío y los controles. En general, la hipometilación fue el hallazgo predominante en los estudios de todo el epigenoma (14/19) que analizaron el tejido placentario, mientras que la hipermetilación se detectó en tres estudios de todo el epigenoma (3/3) que analizaron los glóbulos blancos maternos.

La metilación del ADN como mecanismo potencial de transcripción y cambios en la expresión génica podría evaluarse en los componentes celulares de la sangre durante el embarazo, en el momento del diagnóstico de PE o después del parto. El tiempo de muestreo está indicado por el tipo de tejido muestreado. En teoría, el momento para obtener el resultado clínicamente más relevante sería antes del diagnóstico, lo antes posible durante el embarazo. La relevancia científica, por otro lado, se puede demostrar independientemente del momento de la toma de muestras de tejido, para explorar el cambio de los niveles de metilación del ADN involucrado en la patogénesis de la PE⁶⁶.

Nakashima et al.⁶⁷ se han centrado en la autofagia como un nuevo mecanismo celular para mantener la homeostasis placentaria. Proponen que la homeostasis y fisiopatología de la preeclampsia pueden ser inducidas por una serie de condiciones que incluyen hipoxia, inflamación sistémica, desregulación inmunológica, disfunción placentaria o factores antiangiogénicos crecientes en la circulación materna, especialmente tirosina quinasa tipo fms soluble 1 y endoglina soluble, pero su predilección es por la macroautofagia, la cual se activa por varios estímulos, que incluyen inanición, hipoxia, infección y retículo endoplásmico (RE) o estrés oxidativo.

La autofagia se activa durante la placentación temprana del embarazo. Esto fue confirmado por estudios que demostraron un aumento en los puntos de la proteína 1 cadena ligera 3 beta asociada a microtúbulos (MAP1LC3B) en el citoplasma de los trofoblastos extravellosos (EVT) humanos, que invaden la decidua basal. La hipoxia, que es un estrés fisiológico conocido durante el embarazo temprano, induce la activación de la autofagia en

las células trofoblásticas primarias in vitro. La autofagia fue más activa en las placentas a término obtenidas por cesárea que en las recolectadas después del parto vaginal, independientemente del modo de inducción del parto⁶⁷.

Después de lo anteriormente expuesto, todos los artículos coinciden en el hecho de que la preeclampsia es una patología de etiología compleja y aún incierta. Aunque se conocen varias vías de desarrollo para su fisiopatología, se centralizan en dos grupos: placentación anormal y respuesta inflamatoria materna. A partir de aquí se tornan diferentes trayectos, donde se incluyen la activación y consecuente consumo de plaquetas a niveles superiores a los observados en embarazos normales, vasoespasmo y deficiencia de prostaciclina que tienen acción vasodilatadora e inhiben la agregación plaquetaria, estrés oxidativo y apoptosis celular. En este mismo sentido, se puede afirmar que la complejidad de su fisiopatología es un desafío para futuros estudios, y puede ayudar con las medidas de prevención y con la conducción de casos ya definidos como preeclampsia.

Herramientas métricas en el diagnóstico de preeclampsia utilizadas a nivel científico, tanto nacional como internacional, para el manejo de la patología

En relación con las herramientas métricas que se utilizan para el diagnóstico de la preeclampsia, se analizaron artículos científicos, que evaluaron diferentes estrategias o modelos para la detección de dicha patología, involucrando campos biofísicos, químicos y electrónicos.

En el primer artículo, Townsend et al.⁶⁸ realizaron búsquedas en MEDLINE, Embase, The Cochrane Library, desde el inicio de base de datos hasta marzo del 2017, sin restricciones de idioma, en busca de revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre la predicción de preeclampsia. De las 2 444 citas que identificaron, incluyeron 126 revisiones, informando sobre más de 90 predictores y 52 modelos de predicción. Alrededor de 29.4% de todas las revisiones investigaron únicamente marcadores bioquímicos, 24.6% asociaciones genéticas, 36.5% características clínicas, 3.2% ecografía fetal y 4.8% combinaciones de algunas de estas pruebas.

Los autores discuten que no se encontró ninguna prueba que tuviera tanto sensibilidad como especificidad por encima del 90%. Del IMC > 34 kg/m², AFP y del UtA Doppler bilateral se informó que tienen especificidad >90% pero sensibilidades bajas, lo que las hace inadecuadas para categorizar con seguridad a las mujeres como de bajo riesgo. Los predictores individuales más fuertemente correlacionados con la preeclampsia fueron los índices UtA Doppler y los biomarcadores angiogénicos, los cuales lograron sensibilidad y especificidad mayor al 80% ⁶⁸.

Por otro lado, Song et al.⁶⁹ llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo en el Segundo Hospital de la Universidad de Jilin, China. Se incluyeron un total de 304 pacientes durante el período de estudio, donde se registraron las características demográficas (edad, peso, altura y antecedentes de embarazo previo, hipertensión crónica, diabetes y tabaquismo durante el embarazo) de todos los pacientes. La edad gestacional se calculó según el primer día de la última menstruación, y todos los exámenes de ultrasonido se realizaron en el mismo dispositivo, un sistema de ultrasonido Philips IU22.

La ecografía Doppler es una modalidad valiosa en la evaluación de la circulación fetal y placentaria, así como en la predicción de los resultados del embarazo. El estudio prospectivo actual, en la población china, mostró que la UtA del lado placentario del primer trimestre tiene un PI significativamente más bajo que el valor correspondiente en el lado contralateral (no placentario). Curiosamente, ese estudio también mostró que la UtA del lado izquierdo tenía un PI significativamente más alto que la UtA del lado derecho (en ausencia de placenta), y que el lado en el que se encontraba la placenta no influía en el valor de PI. Además, se encontró que, para la predicción de la EP de inicio temprano, el PI de UtA del lado placentario fue el parámetro más útil, seguido por el PI medio de los UtA del lado izquierdo y derecho y el valor de PI medido en el UtA del lado no placentario, en ese orden.

Estudios recientes han demostrado que la combinación del estudio UtA Doppler del primer trimestre, y la medición de marcadores bioquímicos, permiten una mejor tasa de predicción que la aplicación individual de cualquiera de las investigaciones. Por lo tanto, el

uso del IP UtA Doppler eficaz, junto con los marcadores bioquímicos apropiados, mejorará aún más las pruebas de detección de la EP⁶⁹.

De igual manera, Wu et al.⁷⁰ realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de base hospitalaria de mujeres embarazadas de feto único, que recibieron la prueba Doppler entre 2012 y 2016. El rendimiento predictivo de los índices UtA para la preeclampsia y sus variantes, incluidas la preeclampsia de inicio temprano (< 34 semanas) y la preeclampsia pretérmino (< 37 semanas). El tiempo promedio para la prueba UtA Doppler fue de 22,6 semanas. Entre estas mujeres, 1 781 habían desarrollado preeclampsia temprana después de la exploración, con una tasa de incidencia del 5,7%. Los índices UtA Doppler, incluidos UtA-PI y -RI derecho e izquierdo, fueron significativamente más altos en quienes desarrollaron preeclampsia que en quienes no la desarrollaron.

El UtA-PI izquierdo tuvo la mayor autenticidad de la predicción específica de la novena semana para la preeclampsia, mientras que el UtA-RI derecho se desempeñó mejor para descartar el trastorno (mayor especificidad). A diferencia del propósito del UtA Doppler del primer trimestre, para identificar a las mujeres embarazadas para un posible tratamiento preventivo (por ejemplo, aspirina), la prueba UtA Doppler del segundo trimestre se enfoca en encontrar mujeres objetivo para el control intensivo de los embarazos. Los índices UtA Doppler, medidos en el segundo trimestre, son marcadores efectivos en la detección de preeclampsia, especialmente para una variante grave de la enfermedad. Los índices de UtA medidos en el segundo trimestre se comportaron satisfactoriamente, para predecir la preeclampsia posterior. El UtA-RI derecho fue la primera opción para descartar el trastorno⁷⁰.

De las Mercedes et al.⁷¹ también desarrollaron un estudio observacional, descriptivo y prospectivo, de corte longitudinal, en una muestra conformada por 243 pacientes con factores de riesgo y dividida en dos grupos, según el resultado normal o patológico del Doppler a las 20 y a las 26 semanas. Se aplicó prueba de la estadística inferencial y estimación de parámetros. Se observa que las pacientes con historia de PE previa y de HTA crónica fueron las que presentaron mayor incidencia de PE, con 28 y 27 casos, respectivamente. Al analizar la incidencia por factores de riesgo, el mayor índice de PE se presentó en la enfermedad

autoinmune. Le siguen en frecuencia las pacientes con 35 años o más y las hipertensas crónicas con índices.

De forma general se observa que, para todos los factores de riesgo estudiados, el Doppler se asoció a la preeclampsia, con una relación estadísticamente muy significativa. Con ello deducen que las arterias uterinas aportan mayor utilidad a medida que se realiza en grupos de pacientes con alto riesgo, y esto contribuye a que las estadísticas difieran en cuanto a la sensibilidad y especificidad, ya que no todos los estudios incluyen en sus análisis los mismos factores de riesgo. Por lo tanto, plantean que no existen diferencias importantes respecto a la presencia de complicaciones maternas (síndrome de HELLP e hipertensión severa) entre los casos con Doppler normal y patológico. Sin embargo, también encontraron hallazgos anormales en el Doppler, los cuales muestran una correlación significativa con el riesgo de resultados adversos perinatales. En este punto, la probabilidad del recién nacido de presentar una RCIU o de ser trasladado a la UCIN, fue significativamente más alta si la PE se asociaba a un Doppler patológico⁷¹.

Para concluir, se deduce que el posible uso de pruebas predictivas debe continuar en estudio, tomando en cuenta que todas tienen una base en común, que es la heterogeneidad del fenotipo de la enfermedad y la complejidad de la predicción, la cual ha llevado al consenso de que el mejor enfoque, para la detección de la preeclampsia, probablemente sea calcular el riesgo basado en una combinación de marcadores.

Beneficios del uso de los biomarcadores moleculares como prueba diagnóstica para preeclampsia

El uso de moléculas para el diagnóstico de una patología es un tema moderno y controversial, que ha sido parte de la nueva era médica. Aunque existe falta de conocimiento sobre cuál es más exacto, con mayor sensibilidad y especificidad, quizás todo relacionado con la falta de estudios en poblaciones o poca disponibilidad en ciertos países; por lo cual se realizó un análisis de artículos científicos, que evaluaron algunas de estas moléculas, con sus respectivos metaanálisis entre los tipos de biomarcadores más utilizados y con mayor

evidencia. Es importante recalcar que existen muchos de estos en estudio, pero entre lo que se mencionarán son los que se encontraron con mayor evidencia científica.

Primeramente, McCarthy et al.⁷² hacen un análisis retrospectivo de muestras recolectadas de tres estudios prospectivos de cohortes de embarazo. Las participantes eran mujeres embarazadas con sospecha de preeclampsia prematura, reclutadas en unidades de maternidad terciarias en el Reino Unido e Irlanda. Las muestras se analizaron simultáneamente, de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes. Las pruebas comparadas fueron la prueba DELFIA Xpress PlGF 1-2-3, la prueba Triage PlGF y la relación tirosina quinasa-1 similar a fms soluble (sFlt-1)/PlGF del inmunoensayo Elecsys. Se compararon las áreas bajo las curvas de características operativas del receptor AUC. La principal medida de resultado fue la detección de una diferencia de 0,05 en el AUC entre las pruebas para el parto dentro de los 14 días posteriores a la prueba.

Se inscribieron en el estudio 396 mujeres; se analizaron muestras de plasma de 396 y muestras de suero de 244 mujeres. En general, 62 (16%) mujeres tuvieron un diagnóstico final de preeclampsia prematura. Se examinaron las concentraciones de prueba de DELFIA Xpress PlGF 1-2-3, y en una concentración de menor a 150 pg/ml se determinó que proporcionaba un rendimiento óptimo de la prueba, con la misma proporción general de pruebas positivas (37%) que la prueba de triaje PlGF, independientemente del diagnóstico final. Este valor (150 pg/ml) se utilizó para las comparaciones entre pruebas.

Esta gran comparación directa de tres pruebas basadas en PlGF, disponibles comercialmente para la predicción del parto en mujeres con sospecha de preeclampsia prematura, demuestra un rendimiento equivalente entre ellas y respalda su uso como pruebas de exclusión para mujeres que presentan preeclampsia o eclampsia antes de las 35 semanas de gestación⁷².

Zeisler et al.⁷³ realizan una exploración de datos del estudio PROGNOSIS, hecho en mujeres embarazadas de edad ≥ 18 años con sospecha de preeclampsia, que tenían 24+0 a 36+6 semanas de gestación en su primera visita a la clínica. Se recogieron muestras de suero

en la primera visita, y semanalmente a partir de entonces. Los niveles de sFlt-1 y PlGF se midieron usando Elecsys®Inmunoensayos de sFlt-1 y PlGF. Lo que pretenden es valorar que si el corte de la relación sFlt-1/PlGF es de ≤ 38 , utilizado para descartar la aparición de preeclampsia dentro de una semana, podría predecir la ausencia de preeclampsia dos, tres y cuatro semanas después de la evaluación inicial. Participaron 550 mujeres, donde la relación sFlt-1/PlGF ≤ 38 descartó aparición de preeclampsia a las dos y tres semanas post-basal con altos valores predictivos negativos (VPN) de 97,9% y 95,7%, respectivamente.

El corte de la relación sFlt-1/PlGF de ≤ 38 fue validado previamente para descartar la aparición de preeclampsia dentro de una semana en mujeres con sospecha de tener el síndrome, cuando se analizó antes de las 37 + 0 semanas de gestación. El análisis muestra que una relación sFlt-1/PlGF de ≤ 38 tiene un alto VPN para descartar preeclampsia hasta cuatro semanas después de la prueba inicial, con alta sensibilidad y especificidad. La capacidad de descartar el desarrollo de preeclampsia/eclampsia/síndrome de HELLP, dentro de las siguientes cuatro semanas de embarazo, podría ayudar a los médicos a tomar decisiones informadas con respecto al seguimiento de las pacientes.

Los niveles de sFlt-1/PlGF son dinámicos; por lo tanto, se plantea la hipótesis de que, en mujeres con sospecha de preeclampsia que inicialmente tenían una relación sFlt-1/PlGF de >38 a <85 , un aumento en la relación sFlt-1/PlGF durante las siguientes dos o tres semanas, podría indicar una preeclampsia inminente o un mayor riesgo de desarrollarla⁷³.

Por su parte, Neuman et al.⁷⁴ deciden realizar un estudio entre los sustitutos de AVP y ANP, pro-AVP C-terminal (coceptina) y pro-ANP medio-regional (MR-proANP), como biomarcadores para la predicción de complicaciones del embarazo relacionadas con PE, y si están asociadas con marcadores angiogénicos y/o manifestaciones clínicas de PE.

Este fue un análisis retrospectivo de un estudio de cohorte prospectivo que inscribió a 526 mujeres embarazadas con sospecha o confirmación de preeclampsia, entre diciembre de 2013 y abril de 2016. De cada paciente se obtuvo una muestra de sangre al inicio del estudio, y se midieron los niveles séricos de coceptina, MR-proANP, tirosina quinasa-1 similar a fms

soluble (sFlt-1) y factor de crecimiento placentario (PlGF). Se evaluó la capacidad de sFlt-1, PlGF, relación sFlt-1/PlGF, coceptina y MR-proANP, evaluados solos o combinados con predictores tradicionales (edad gestacional, paridad, presión arterial diastólica y proteinuria), para predecir complicaciones maternas y complicaciones fetales/neonatales.

Previamente, se había informado que tanto AVP como ANP están elevados en mujeres con EP. En este estudio, se evaluaron los AVP y ANP, midiendo sus sustitutos, la coceptina y MR-proANP, respectivamente, como biomarcadores potenciales para la predicción de resultados adversos del embarazo y su asociación con características clínicas y marcadores angiogénicos, en una cohorte de mujeres con sospecha o PE confirmado. Sin embargo, los hallazgos indican que la coceptina y MR-proANP tienen un valor limitado en la predicción de complicaciones maternas, ya sea solos o en combinación con predictores tradicionales, en comparación con sFlt-1, PlGF y la relación sFlt-1/PlGF⁷⁴.

Perales et al.⁷⁵, al igual, desarrollan un estudio prospectivo multicéntrico español que incluyó a mujeres embarazadas con un factor de riesgo para PE, incluyendo restricción del crecimiento intrauterino, PE previa, eclampsia o hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y síndrome de bajo recuento de plaquetas en embarazos anteriores, diabetes pregestacional o Doppler de arteria uterina anormal. El objetivo principal fue demostrar que la relación sFlt-1/PlGF a las 20, 24 y 28 semanas de gestación era predictiva de PE de inicio temprano (<34+0 semanas).

Se inscribieron un total de 819 mujeres, de quienes 729 eran aptas para el análisis. De estas, 78 (10,7%) mujeres desarrollaron preeclampsia de inicio temprano y 54 de inicio tardío. Las mujeres que desarrollaron PE de inicio temprano tenían presiones arteriales sistólica y diastólica, presión arterial media (PAM) y menor edad gestacional al momento del parto, en comparación con el grupo control (mujeres que no desarrollaron PE/hipertensión durante todo el embarazo).

En el grupo de control, la proporción media de sFlt-1/PlGF se mantuvo baja (<7) entre las 20 y 28 semanas de gestación. En las mujeres que desarrollaron EP de inicio temprano,

la mediana de la relación sFlt-1/PlGF ya era más alta (14,5) a las 20 semanas de gestación, y aumentó aún más a 18,4 a las 24 semanas y 51,9 a las 28 semanas. Hubo pocos cambios en la relación mediana de sFlt-1/PlGF entre las 20 y 28 semanas en mujeres que desarrollaron EP de inicio tardío, manteniéndose baja durante todo el período.

En comparación con las participantes de control, la relación sFlt-1/PlGF fue consistente, significativamente más alta en mujeres con EP de inicio temprano. Las mujeres con EP de inicio temprano también tenían proporciones significativamente más altas de sFlt-1/PlGF a las 20, 24 y 28 semanas en relación con las mujeres con hipertensión gestacional o crónica y las mujeres con EP de inicio tardío. Posteriormente, se evaluaron varios estudios asociados y se fue por el camino de unir varios métodos y criterios. Se ha demostrado que UtA-PI y los marcadores séricos angiogénicos, para la evaluación de la historia materna, aumentan la tasa de detección de EP entre las semanas 12 y 36 de gestación. En el estudio STEPS, la adición del cociente sFlt-1/PlGF aumentó la tasa de detección en todas las edades gestacionales estudiadas, lo que respalda la inclusión del cociente sFlt-1/PlGF en la estimación del riesgo de EP de inicio temprano⁷⁵.

Por otra parte, Timokhina et al.⁷⁶ realizaron un estudio retrospectivo sobre las metaloproteinasas de matriz MMP-2 y MMP-9, en el que inscribieron a 92 mujeres embarazadas con EP grave a una edad gestacional de 26 a 38 semanas. Se obtuvo el consentimiento informado de cada mujer para participar en ese estudio, y el protocolo de él fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Sechenov. El grupo principal estaba formado por 61 pacientes con preeclampsia grave. Los criterios de inclusión en el grupo principal fueron la presencia de uno y/o varios criterios de EP con características graves.

Para estudiar el papel de las MMP en el inicio y progresión de la EP en el grupo principal, se diferenció el grupo principal en dos subgrupos. Al primer subgrupo lo denominaron EO-PE grave, y estaba compuesto por 30 mujeres embarazadas. Al segundo subgrupo lo definieron como LO-PE grave, y estaba integrado por 31 pacientes. Los niveles de MMP-2 y MMP-9 se determinaron en plasma, mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Analizaron los niveles de MMP-2 en los dos subgrupos del grupo principal (PE de

inicio temprano y tardío) y encontraron que, en ambos subgrupos de pacientes con PE, los niveles de MMP-2 eran significativamente más altos que en mujeres embarazadas sanas. Un análisis detallado de la concentración de MMP-9, en los subgrupos EO-PE y LO-PE, mostró que los niveles de MMP-9 eran más bajos en ambos subgrupos, en relación con los controles.

Evaluaron las concentraciones de MMP en pacientes con síntomas de PE, y confirmaron el papel de MMP-2 en el desarrollo de disfunción endotelial, en esta complicación específica del embarazo. Por el contrario, también encontraron una disminución en el nivel de MMP-9 en mujeres embarazadas con PE, que es una metaloproteinasa que participa activamente en la remodelación de las arterias espirales, en la primera etapa del desarrollo de la PE. Los niveles reducidos de esta enzima reflejan una remodelación defectuosa de las arterias espirales, ya en la primera etapa. La identificación de un nivel significativamente elevado de MMP-2 durante el embarazo complicado por PE es potencialmente importante, ya que permite una terapia dirigida en PE, mediante el uso de inhibidores tisulares de estos⁷⁶.

De la misma forma, Feng et al.⁷⁷ realizaron un estudio clínico, donde reclutaron a un total de 318 mujeres embarazadas con sospecha de síntomas relacionados con la EP, como presión arterial elevada y/o proteinuria, entre quienes se excluyeron 25 participantes. Las participantes restantes, que se inscribieron inicialmente en el estudio, luego se les aclaró o se les diagnosticó síndrome de HELLP o hipertensión crónica con EP superpuesta, y posteriormente se asignaron al grupo de embarazadas normales y grupo PE respectivamente.

De la población en estudio, se aseguraron de que no hubo diferencias con respecto a la edad del embarazo y el IMC entre los dos grupos de participantes. Sin embargo, la edad gestacional, al momento del parto de las participantes afectadas por PE, fue significativamente más temprana que la del grupo de embarazadas normales. Además, las mujeres afectadas por EP también exhibieron hipertensión y proteinuria prominentes, con presión arterial sistólica y diastólica, así como un nivel de proteína urinaria mucho más alto que el de las participantes embarazadas normales, lo que concordaba con su diagnóstico de EP confirmado.

Para investigar más a fondo el valor predictivo de la relación MMP-2/MMP-9, emplearon el análisis de la curva ROC, para calcular la sensibilidad y la especificidad para distinguir la EP de los embarazos normales. El resultado es prometedor, porque tanto la sensibilidad como la especificidad del cociente MMP-2/MMP-9 son mucho más altas y fiables que cualquiera de ellas analizadas por separado. Este valor predictivo está en un nivel comparable con el de la relación sFlt-1/PlGF. De acuerdo con los datos anteriores, el análisis de las proporciones de sFlt-1/PlGF y MMP-2/MMP-9 entre mujeres embarazadas podría proporcionar predicciones aún más completas y confiables para la EP⁷⁷.

En otro artículo, Hidalgo et al.⁷⁸ llevaron a cabo un estudio de casos y controles, retrospectivo y observacional, consistente en el análisis del volumen plaquetario medio y de ácido úrico practicado entre las 20 a 24 semanas de embarazo. Las variables presentes fueron edad, índice de masa corporal mayor de 25 kg/m² (sobrepeso y obesidad), paridad, antecedentes familiares de hipertensión arterial, realizar ejercicio, valor plaquetario medio y concentraciones de ácido úrico tomados en las 20 a 24 semanas de embarazo, albúmina sérica y embarazo espontáneo o por técnicas de reproducción asistida.

De los reportes obtenidos, el volumen plaquetario medio y el ácido úrico mostraron una relación proporcional directa, para predecir preeclampsia a partir de 9.7 dL para el volumen plaquetario medio y 4.9 mg/ dL para el ácido úrico en las pacientes con riesgo de preeclampsia versus las embarazadas sanas; aunque es de suma importancia que los valores de ácido úrico varían conforme al ciclo circadiano.

Si bien ya se había reportado la utilidad del volumen plaquetario medio y ácido úrico como predictores de preeclampsia, este último biomarcador se había descartado como predictor en los últimos años, pero son biomarcadores relativamente económicos disponibles en casi todos los hospitales de segundo y tercer nivel. Suelen solicitarse obligadamente en el control prenatal de todas las embarazadas, independientemente de si hay o no riesgo⁷⁸.

También, Hidalgo et al.⁷⁹ realizaron el estudio de casos y controles, retrospectivo y observacional, en el que se analizaron las concentraciones de ácido úrico y de albúmina

coexistentes en las semanas 20 a 24 de gestación; posteriormente, se compararon las diferencias con pacientes con preeclampsia severa. Obtuvieron 122 casos y 199 controles. La elevación de las concentraciones de ácido úrico mayor a 4.9 mg/dl, y la hipoalbuminemia menos de 3.5 mg/dl, tuvieron significación estadística para preeclampsia severa versus el grupo control. Las variables del estudio fueron edad, índice de masa corporal, paridad, antecedentes familiares de hipertensión arterial, ejercicio, tabaquismo, concentraciones de ácido úrico y albúmina determinadas en las semanas previamente mencionadas.

Los resultados del estudio expuesto arrojan que ambos marcadores pueden ser predictivos de preeclampsia severa; en el caso de la albúmina, sus valores son menores por el aumento del volumen plasmático e intersticial, y por el incremento de la permeabilidad capilar por el daño endotelial. Y se encuentra descrito que las concentraciones de este marcador son determinante significativo de la gravedad de la enfermedad, y también es útil para predecir la evolución, al igual que el ácido úrico por su relación con el metabolismo renal⁷⁹.

Otra revisión sobre el ácido úrico como biomarcador es la de Bellos et al.⁸⁰, con un metaanálisis diseñado de acuerdo con las pautas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Se realizó utilizando las bases de datos MEDLINE, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials y ClinicalTrials. La base de datos de Google Scholar, la lista de referencias completa de todos los artículos incluidos, las revisiones sistemáticas y metaanálisis previos en el campo también se revisaron para encontrar posibles artículos adicionales, no identificados por las bases de datos primarias desde el inicio hasta el 15 de octubre de 2019.

Se estimó un ácido úrico más alto para preeclampsia severa, eclampsia y hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, síndrome de plaquetas bajas. La sensibilidad para la predicción de resultados perinatales adversos varió del 67,3% al 82,7% y la especificidad del 47,7% al 70,7%. En conclusión, se sugiere que los niveles séricos de ácido úrico aumentan en la preeclampsia, y pueden usarse para predecir la gravedad de la enfermedad y las complicaciones del embarazo. Los estudios prospectivos futuros deberían verificar estos

resultados, evaluar los puntos de corte óptimos e incorporar el ácido úrico a los modelos de predicción combinados⁸⁰.

Otro enfoque de parte de Bellos et al.⁸¹ fue un metaanálisis con base en búsquedas sistemáticas de datos MEDLINE, Scopus, CENTRAL, Web of Science y Google Scholar desde el inicio. Se consideraron elegibles todos los estudios observacionales que informaron valores de coceptina sérica entre preeclampsia y embarazadas sanas. Se incluyeron 16 estudios, con 2 105 mujeres. La preeclampsia se vinculó con niveles significativamente más altos de coceptina durante el primer (diferencia de medias estandarizada-SMD: 2,25, intervalos de confianza del 95%-IC: 0,86–3,67), segundo (SMD: 1,73, 95% IC: 0,31–3,14) y tercer (SMD: 1,74, IC 95%: 0,96– 2,53) trimestre. Esta asociación estuvo presente para severa, no severa, preeclampsia de inicio temprano y tardío. Las mujeres con la forma grave de la enfermedad mostraron niveles significativamente elevados de coceptina, en comparación con aquellas con la forma no grave, mientras que no se observaron diferencias evidentes entre la preeclampsia de inicio temprano y tardío.

Esto sugiere que la preeclampsia se asocia con un aumento significativo de los niveles de coceptina sérica en todos los trimestres del embarazo, independientemente de la gravedad y el inicio de la enfermedad⁸¹.

Margiouda et al.⁸² realizaron una revisión sistemática y metaanálisis, donde se adhirieron a las pautas PRISMA y MOOSE. Se realizaron búsquedas en MEDLINE, Scopus, Cochrane, CENTRAL y ClinicalTrials hasta el 20 de abril de 2020. Los estudios incluidos fueron aquellos que compararon los niveles de endoglina soluble en suero o plasma materno en cualquier trimestre del embarazo, entre mujeres que posteriormente desarrollaron preeclampsia y mujeres embarazadas normotensas que tenían bajo nivel de estrés con riesgo de desarrollo de preeclampsia. El resultado primario fue el desarrollo de preeclampsia, mientras que los niveles de endoglina soluble en el primer, segundo y tercer trimestre del embarazo se examinaron como posibles predictores de preeclampsia.

Se realizó un análisis de subgrupos con respecto al tiempo de aparición de la preeclampsia (temprano, tardío). La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó mediante la escala de Newcastle-Ottawa. Se incluyeron 20 estudios en el metaanálisis, que reclutaron a 1 146 mujeres embarazadas preeclámpticas y 1 675 normotensas. La concentración de endoglina soluble (ng/ml) fue significativamente mayor en mujeres preeclámpticas durante el segundo y tercer trimestre.

Además, también se elevaron los niveles, tanto en los embarazos preeclámpticos de inicio temprano como en los de inicio tardío, frente a los embarazos normotensos. Sin embargo, al comparar directamente mujeres con preeclampsia de inicio temprano y tardío, no se detectó una diferencia significativa (3 estudios, DM: 20,725, IC del 95%: -11,601 a 53,052, $P = 0,209$, $I^2 = 93\%$). Por lo cual se deduce que los niveles de endoglina soluble fueron consistentemente más altos en preeclámpticas, en comparación con las mujeres embarazadas normotensas durante casi todo el embarazo. Esto indica firmemente el uso potencial de la endoglina soluble como predictor de preeclampsia⁸².

Afroze et al.⁸³ realizaron una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos PubMed, ScienceDirect, ResearchGate y PLOS (1900 hasta marzo de 2021), identificaron nueve estudios relevantes, que incluyen un total de 343 mujeres con preeclampsia y 354 controles normotensos. Esta revisión sistemática y este metaanálisis identificaron a IMA, UA y MDA como los biomarcadores de estrés oxidativo más prometedores asociados con la preeclampsia establecida. El IMA, como biomarcador de daño tisular, exhibió la mejor precisión de prueba diagnóstica. Por lo tanto, estos biomarcadores de estrés oxidativo deben explorarse más a fondo en cohortes más grandes, para el diagnóstico de preeclampsia⁸³.

Dada la relevancia del estrés oxidativo en la preeclampsia, este metaanálisis evaluó la precisión diagnóstica de los marcadores de estrés oxidativo más prometedores en la preeclampsia. Incluyeron tres biomarcadores de estrés oxidativo que, además de su potencial como biomarcadores, también pueden tener funciones importantes en la patogenia de la preeclampsia. Por esta razón, en este metaanálisis, el malondialdehído (MDA) se identificó como un biomarcador importante para el diagnóstico de la preeclampsia y, dado que la

fisiopatología de la preeclampsia está estrechamente relacionada con la peroxidación lipídica aberrante y una mayor concentración de MDA, también podría explorarse como un objetivo terapéutico.

Protocolos de aplicación que existen a nivel de la Caja Costarricense de Seguro Social en el manejo de la preeclampsia

Antes de iniciar con los protocolos implementados, de lo primero que se discutirá en esta sección es una de las revisiones utilizadas en un artículo actualizado de Costa Rica sobre la preeclampsia, ya que, como dato relevante, hace un estudio longitudinal de los marcadores biofísicos, moleculares, laboratorio e historia clínica que existen para la predicción de dicha patología.

Alcaine et al.⁸⁴ realizaron una revisión actualizada de la preeclampsia y, aunque a lo largo de ella se describen los criterios diagnósticos o la fisiopatología de la enfermedad, el objetivo principal del documento es describir los nuevos marcadores bioquímicos que pueden ser de utilidad en la práctica clínica en la predicción y el diagnóstico de la PE, así como de distintos métodos mediante los cuales se puede llevar a cabo su determinación. De acuerdo con la bibliografía revisada, parece que la introducción de los nuevos biomarcadores en el diagnóstico y manejo de la PE entre las semanas 20 y 34 de gestación es prometedora, siendo la exactitud y la prevalencia los principales factores de la relación coste-efectividad.

Sin embargo, el cribado universal solo parecerá posible cuando, entre otros asuntos, se incremente el número de análisis económicos que incluyan la exactitud de los nuevos biomarcadores, las combinaciones de las pruebas integradas en la toma de decisiones médicas, las consecuencias a largo plazo de la PE y se demuestre la efectividad de las estrategias de tratamiento profiláctico. La falta de estandarización de los marcadores angiogénicos, y la escasez de estudios prospectivos y de investigaciones que determinasen la mejor combinación predictiva de PE para su aplicación en la práctica clínica, han ralentizado el consenso hasta ahora.

Aunque la relación sFlt-1/PlGF destacó hace años como el marcador más prometedor, tan solo las guías alemanas lo habían incluido explícitamente. Desde hace unos cinco años ya se recomendaba un valor predictivo con un cociente sFlt-1/PlGF inferior a 38, para descartar PE en gestantes con sospecha, que se encuentran entre las semanas 20 y 34 de embarazo. Pero se requiere mayor evidencia para la implementación rutinaria de los marcadores disponibles en algoritmos diagnósticos de preeclampsia, en el segundo y tercer trimestre⁸¹.

Posteriormente, Pereira et al.⁸⁵ realizaron una lectura de 21 revisiones bibliográficas, acerca de diferentes aspectos relacionados con la preeclampsia. Se eligieron los 16 artículos más recientes, los cuales presentan menos de cinco años desde su publicación. Se lograron sintetizar las principales y más actuales ideas necesarias para tener un enfoque clínico general de esta patología, lo que busca conocer y poner en práctica las principales herramientas que existen para abordar un caso relacionado con este trastorno hipertensivo, y así obtener los mejores resultados. A lo que deducen que, debido a que no se puede predecir cuáles mujeres padecerán preeclampsia durante el embarazo, la monitorización durante todo el control prenatal permite valorar la presencia de factores de riesgo en cada paciente, asociados con predisposición de este trastorno hipertensivo.

Recomiendan, como único método para evaluar la predicción de esta patología, una historia clínica detallada, que evalúe los riesgos asociados. Además, mencionan que no es recomendado utilizar pruebas de laboratorio, ni estudios de imagen, como el ultrasonido Doppler de la arteria uterina u oftálmica, como estrategias para predecir el desarrollo de preeclampsia. Aunque dentro de la patogenia asociada a la preeclampsia se genera hiperuricemia, no se recomienda la toma de ácido úrico sérico como herramienta para la predicción de preeclampsia.

Dicho lo anterior, es importante conocer que en Costa Rica no se cuenta con mucha revisión bibliográfica relacionada con dicha patología. El artículo actual que se encontró es de Córdoba et al.⁸⁶, quienes mencionan el algoritmo de manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo utilizando sFlt-1/PlGF, donde ellos clasifican a las pacientes según su nivel de

corte en relación con dichas moléculas. Es decir, existen tres grupos, los cuales se dividen en: grupo uno con una relación sFlt-1/PIGF menor a 38, donde consideran que las pacientes que no tienen preeclampsia al momento de la toma de la muestra tienen una alta probabilidad de que no desarrollen la enfermedad en los siguientes siete días, independientemente de la edad gestacional, el grupo dos; mayor a 85 de inicio temprano, o mayor a 110 de inicio tardío, tiene una altísima probabilidad de desarrollar la enfermedad⁸².

En este grupo específico, cuando los valores son >655 con edad gestacional de 34 semanas o >201 con edad gestacional de ≥ 34 , se recomienda iniciar la maduración pulmonar, debido a que existe una alta probabilidad de descompensación materna o fetal en las siguientes 48 h, con necesidad de alguna intervención de urgencia. En este grupo de pacientes, además, se recomienda repetir la medición de la relación cada dos-cuatro días, para observar la tendencia y ayudar en la toma de decisiones. A causa del alto riesgo de descompensación a corto plazo, estas pacientes deben mantenerse internadas.

En el grupo tres, la relación 38-85 de inicio temprano y 38-110 de inicio tardío con un alto índice de probabilidad de tener preeclampsia en las siguientes cuatro semanas. La medición de los marcadores angiogénicos debe reservarse para aquellas pacientes con sospecha clínica de preeclampsia, con los criterios clínicos que se han utilizado tradicionalmente y que son avalados por las distintas sociedades internacionales. Es importante recalcar que ninguna asociación internacional ha incluido los marcadores angiogénicos como criterio único de diagnóstico; sin embargo, su utilidad como ayuda diagnóstica es amplia. Por esta razón, los autores crean un algoritmo para guiar al clínico en la toma de decisiones y protocolizar el uso de la relación de estas dos moléculas en la práctica clínica.

Lo discutido anteriormente son estudios realizados en el país; por lo que se concluye que ni a nivel privado ni institucional existe como tal un protocolo implementado en Costa Rica en relación con el manejo de Preeclampsia; solo se dispone de un flujograma que indica cuando y como utilizar un grupo de biomarcadores moleculares; el cual fue diseñado por la por el servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

1. Los cambios fisiopatológicos en la preeclampsia son múltiples. Sin embargo, los principales hallazgos documentados en la bibliografía fueron: disfunción endotelial, inflamación sistémica, vasoconstricción generalizada, metilación en el epigenoma, autofagia durante la homeostasis placentaria y placentación anormal.
2. Los instrumentos métricos revisados para la detección de preeclampsia fueron el UtA Doppler bilateral y la ecografia doppler. Dada la heterogeneidad del fenotipo de la enfermedad y la complejidad de la predicción, se deduce que para calcular su riesgo debe ser basado en una combinación de marcadores.
3. Los marcadores moleculares estudiados fueron: la relación sFlt-1/PlGF, sustitutos de AVP y ANP, pro-AVP C-terminal (coceptina) y pro-ANP medio-regional (MR-proANP), metaloproteinasas de matriz MMP-2 y MMP-9, volumen plaquetario medio, ácido urico, albumina, el malondialdehído, la endoglina soluble y niveles séricos de coceptina; aunque existen más en estudio, pero estos son los que han demostrado mayor evidencia.
4. Se debe tomar en cuenta que para el uso de estos biomarcadores es ideal que cuente con una sensibilidad y especificidad apropiada, para que se correlacione con la severidad de la preeclampsia antes de su aparición, y tenga una baja tasa de falsos positivos. A esto se dedujo que la relación PlGF/sFlt es la ideal por su nivel de evidencia y que su aparición en el plasma para la predicción se presenta seis semanas antes del inicio de los síntomas de preeclampsia, y es muy útil en el segundo trimestre.
5. En Costa Rica, no existe un protocolo como tal de aplicación a nivel de la Caja Costarricense de Seguro Social, ni en el sector privado para el manejo de la preeclampsia. Se mantiene la historia clínica como el método diagnóstico primordial, asociado a toma de la presión arterial, examen general de orina, hematocrito, enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa, creatinina sérica, ácido úrico y pruebas biofísicas.
6. Aunque existen pruebas bioquímicas que tienen un valor predictivo sobre la preeclampsia, como el factor de crecimiento placentario y la tirosina quinasa 1, pero no son de uso rutinario y en el país solo existen flujogramas que explican su respectivo uso.

7. A nivel internacional como se menciona previamente los marcadores bioquímicos ofrecen un método de detección temprana de la patología; los cuales permiten dilucidar el mecanismo fisiopatológico y su correlación con la severidad de la preeclampsia antes de su aparición. A pesar de esto en Costa Rica; son útiles como un método complementario que se asocia posterior a la historia clínica de la paciente, sus ultrasonidos y otras pruebas de gabinete. Por ello cabe resaltar que es un método diagnóstico accesorio que refuerza los diversos resultados obtenidos a lo largo de las consultas prenatales, para proceder de manera correcta con el tratamiento y no se utiliza como única técnica diagnóstica de la preeclampsia.

5.2 Recomendaciones

Recomendaciones a la Universidad:

- Fortalecer el conocimiento en los estudiantes de Medicina sobre dicha patología en el área ginecológica para que, como futuros médicos generales, puedan enfrentarse con seguridad antes la detección de dichas pacientes, y saber cuándo es necesario referirla a un especialista o cuándo poder manejarlo en atención primaria.
- Incentivar a los futuros profesionales a realizar más proyectos de investigación en este tema, o cualquier otra patología que afecte a dicha población, para que puedan adquirir una mejor comprensión sobre estas enfermedades, e inclusive ser parte del aporte científico a nuevas investigaciones.

Recomendaciones a la CCSS:

- Capacitar a los médicos para la detección precoz y prevención de los factores de riesgo, mediante la captación de las mujeres embarazadas en la atención primaria y sus respectivas fechas en el control prenatal.
- Promover la consulta preconcepcional, para detectar factores de riesgo de cualquier índole, promover estilos de vida saludables en las gestantes, recomendaciones de actividades físicas, alimentación, entre otras, con las cuales se pueda sensibilizar y dar conocimiento, tanto de la enfermedad como de sus consecuencias.

Recomendaciones para el personal de Salud en general:

- Mantener el constante estudio, de parte de todos los miembros del personal médico a cargo de esta población, para poder generar mayores probabilidades diagnósticas, terapéuticas y preventivas de dicha patología.
- Promover la investigación en Costa Rica, permitir que los médicos y residentes de diferentes especialidades puedan publicar sus hallazgos; esto permitiría no solo a

nivel nacional, sino también latinoamericano, colaborar e informar a otros profesionales en Salud sobre los avances en el diagnóstico, tratamiento y métodos preventivos de la preeclampsia.

- Revisar los protocolos o las pautas nacionales, para incluir prácticas basadas en las pruebas científicas, pero que se adapten a la población. El método de cada país para promover el uso de las recomendaciones debe adaptarse al contexto nacional y local específico. Además, que el personal médico a cargo se encuentre preparado y conozca sobre dicha patología, por los riesgos que se puedan presentar.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias Bibliográficas

1. Jiménez E, Martínez L, Vargas N, Agudelo C, Ortiz I. Preeclampsia: la evolución diagnóstica desde la genómica y la proteómica. Rev. Chil. Obstet. Ginecol [Internet]. 2013 [citado el 16 de marzo de 2022]; 78(2): 148-153. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchog/v78n2/art14.pdf>
2. Camacho K, Ventura E, Zárate A, Hernández M. Utilidad de los biomarcadores séricos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia como predictores tempranos de diagnóstico. Perinatología Reproducción Humana [Internet]. 2018 [citado el 16 de febrero de 2022]; 32(1):39-42. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-perinatologia-reproduccion-humana-144-pdf-S0187533718300384>
3. Alcaine M, Barrenechea E, Casals E, González C, Martín I, Macher H, Martínez C, Morell D, Méndez H, Rosas I, Tejedor E, Prieto B. Utilidad de los marcadores bioquímicos de preeclampsia. Revista de Laboratorio Clínico [Internet]. 2019 [citado el 13 de febrero de 2022]; 12(3):9-24. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-pdf-S1888400818300485>
4. Lacunza R, Romero J. Preeclampsia de inicio temprano y tardío: una antigua enfermedad, nuevas ideas. Rev. Peru. Ginecol. Obstet [Internet]. 2014 [citado el 14 de febrero de 2022]; 351-361. Disponible en: http://dev.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000400011
5. Arenas D, Mesa C. Genética de la preeclampsia. Rev CES Med [Internet]. 2008 [citado el 14 de febrero de 2022]; 22(2): 57-67. Disponible en: <https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/390/210>
6. Mateus J. Significancia del desbalance de los factores angiogénicos en preeclampsia. Rev. Peru. Ginecol. Obstet [Internet]. 2014 [citado el 14 de febrero de 2022]; 333-343. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a09v60n4.pdf>
7. Reyna E, Mejía J, Santos J, Torres D, Reyna N, Fernández A. Angiopoyetina-1 plasmática en el segundo trimestre como predictor del desarrollo de preeclampsia. Perinatol Reprod Hum [Internet]. 2016 [citado el 15 de febrero de 2022]; 30(3): 109-

114 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-perinatologia-reproduccion-humana-144-pdf-S0187533717300067>

8. Vázquez V, Torres C, Vázquez G. Valor predictivo del test angiogénico (ratio sFlt/PIGF) en los trastornos hipertensivos del embarazo. Resultados perinatales en Cienfuegos [Internet]. 2020 [citado el 15 de febrero de 2022]; 665-674. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v18n4/1727-897X-ms-18-04-665.pdf>
9. Guglielmone R, De Elías R, Kiener O, Kiener G, Maldonado V. Importancia clínica y diagnóstica de la relación receptor de tirosin-quinasa tipo 1 en su forma soluble y el factor de crecimiento placentario. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana [Internet]. 2020 [citado el 15 de febrero de 2022]; 125-133. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/535/53563407003/html/>
10. Edroso J, Palomo E, González N, Ruthnorka, Grandez V, Sánchez M, Miguel C. Preeclampsia grave de aparición precoz confirmada con biomarcador. Rev. Chil. Obstet. Ginecol [Internet]. 2018 [citado el 15 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchog/v83n3/0048-766X-rchog-83-03-0277.pdf>
11. Arauz J, Álvarez M, Encalada A, Pérez M, Chan R, Leaños A. Diferencia entre la concentración de factores angiogénicos en preeclampsia e hipertensión gestacional y su relación con el resultado materno y perinatal. Ginecol. Obstet. Méx [Internet]. 2017 [citado el 15 de febrero de 2022]; 85(1): 9. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v85n9/0300-9041-gom-85-09-561.pdf>
12. Vargas R, Hernández A, Herrera G. Actualización en el abordaje diagnóstico de la preeclampsia: nuevos biomarcadores. Revista Electrónica de Portales Médicos [Internet]. 2018 [citado 16 de febrero de 2022]; 14-15. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/actualizacion-en-el-abordaje-diagnostico-de-la-preeclampsia-nuevos-biomarcadores/>
13. Gómez A, Celecia M, Fernández C. Cambios anatómicos y fisiológicos del embarazo: sus implicancias anestesiológicas. Rev. Arg. Anest [Internet]. 2000 [citado el 13 de setiembre del 2022]; 58(6): 339-344. Disponible en: https://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/1/1/188/c.pdf
14. Velázquez N. La hormona gonadotrofina coriónica humana. Una molécula ubicua y versátil. Parte I. Rev Obstet Ginecol Venez [Internet]. 2014 [citado el 13 de setiembre

- del 2022]; 74(2):122-133. Disponible en: <https://ve.scielo.org/pdf/og/v74n2/art06.pdf>
15. Aguilera S, Soothill P. Control prenatal. Rev. Med. Clin. Condes [Internet]. 2014 [citado el 18 de agosto del 2022]; 25(6): 880-886. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864014706340>
 16. Fescina R, De Mucio B, Martínez G, Díaz J, Durán P, Serruya S, Mainero L, Rubino O. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Uruguay; 2011 [citado el 15 de julio del 2022]. Historia clínica perinatal; [22 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.paho.org/clap/dmdocuments/CLAP1584.pdf>
 17. Cardona J, Cortés M, Gorbea V, Estrada G, Ruiz R, Hernández I [Internet]. México; 2019 [consultado el 16 de julio del 2022]. Normas y procedimientos de obstetricia 2021; [15 pantallas aprox.]. Disponible en: https://inper.mx/descargas-2019/pdf/ManualObstetriciaCAP01_1-03032021.pdf
 18. Carvajal J, Ralph C. Escuela de Medicina [Internet]. Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile; 2018 [consultado el 19 de julio del 2022]. Manual de Obstetricia y Ginecología. 59-65. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2018/08/Manual-Obstetricia-y-Ginecologi%CC%81a-2018.pdf>
 19. Ávila S, Gutiérrez J. Aborto recurrente. Med. Leg. Costa Rica [Internet]. 2017 [citado el 19 de julio del 2022]; 34(1): 4-8. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v34n1/2215-5287-mlcr-34-01-226.pdf>
 20. Ramírez Murillo K. Prevención de parto pretérmino. Med. Leg. Costa Rica [Internet]. 2018 [citado el 19 de julio del 2022]; 35(1): 8-10. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v35n1/1409-0015-mlcr-35-01-115.pdf>
 21. Huertas Tacchino E. Parto pretérmino: causas y medidas de prevención. Rev Peru. Ginecol. Obstet [Internet]. 2018 [citado el 25 de julio del 2022]; 64(3):399-404. DOI: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2104>
 22. Zapata M, Martínez M, Jaramillo L. Incompatibilidad Rh e isoinmunización en la gestante. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología [Internet]. 2020 [citado el 25 de julio del 2022]; 46(1): 3-5. Disponible en: <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/600/514>

23. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Control prenatal del embarazo normal. Prog Obstet Ginecol [Internet]. 2018 [citado el 28 de julio del 2022]; 61(05):510-527. DOI: 10.20960/j.pog.00141
24. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong C, Jodi D, Hoffman B, Casey B, Sheffield J. Williams Obstetricia. 24a ed. Argentina: McGraw-Hill; 2014. Capítulo 4, Fisiología materna; 14-19.
25. Rojas L, Escobar H, Cárdenas P, González J. Generalidades de las venas varicosas en miembros inferiores y su tratamiento durante el embarazo: una revisión narrativa. Enfermería Actual de Costa Rica [Internet]. 2018 [citado el 25 de julio del 2022]; 2(35): 144-158. DOI: <https://doi.org/10.15517/revenf.v0i35.32824>
26. Carrillo P, García A, Soto M, Rodríguez G, Pérez J, Martínez D. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. Rev. Fac. Med. (Méx.) [Internet]. 2021 [citado el 22 de julio del 2022]; 64(1):4-10. DOI: <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.1.07>
27. Cabello H, Denise M, Ruiz C. Enfermedades respiratorias en el embarazo. Rev. Chil. Enferm. Respir [Internet]. 2003 [citado el 22 de julio del 2022]; 19(3): 160-165. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482003000300004>
28. Otero González A. Embarazo y riñón. Servicio de Nefrología [Internet]. 2020. [citado el 23 de julio de 2022]; 5-25. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-embarazo-rinon-316>
29. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong C. Williams Obstetricia. 25a ed. México: McGraw-Hill; 2019. Capítulo 56, Trastornos hematológicos; 1-3.
30. Rached I, Azuaje A, Henríquez G. Cambios en las variables hematológicas y bioquímicas durante la gestación en mujeres eutróficas. An Venez Nutr [Internet]. 2002 [citado el 23 de julio del 2022]; 15(1). Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-07522002000100003
31. Nápoles D, Nápoles D. Hemostasia normal y coagulación intravascular diseminada en obstetricia. MEDISAN [Internet]. 2012 [citado el 23 de julio del 2022]; 16(3): 401. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3684/368445222013.pdf>

32. Gardner D, Shoback D. Endocrinología básica y clínica. 9a ed. España: McGraw-Hill; 2011. Capítulo 16, Endocrinología del Embarazo; 3-24.
33. Casanova R, Chuang A, Goepfert A, Hueppchen N, Weiss P, Beckman C, Ling F, Herbert W, Laube D, Smith R. Obstetricia y Ginecología [Internet]. 8a ed. Wolters Kluwer-Beckmann y Ling; 2019 [consultado el 23 de julio del 2022]. Disponible en: <https://sncpharma.com/wp-content/uploads/2021/01/Beckmann-y-Ling.-Obstetricia-y-ginecolog%C3%ADa-Spanish-Edition.pdf>
34. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield J., Williams Obstetricia. 24a ed. México: McGraw-Hill; 2011. Capítulo 7, Embriogénesis y desarrollo morfológico fetal; 6-10.
35. Reyna E, Briceño C, Santos J. Invasión trofoblástica en el embarazo normal (II): placentación profunda. Avances en Biomedicina [Internet]. 2015 [citado el 24 de julio del 2022]; 4(1):27-37. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331338651005>
36. Gutiérrez R, Gutiérrez A. Implantación embrionaria. Algunos aspectos moleculares en la receptividad endometrial. Revisión bibliográfica. Multimed [Internet]. 2019 [citado el 24 de julio del 2022]; 23(1): 167-188. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mmed/v23n1/1028-4818-mmed-23-01-167.pdf>
37. Apaza Valencia J. Desarrollo placentario temprano: aspectos fisiopatológicos. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia [Internet]. 2014. [citado el 24 de julio del 2022]; 131-139. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n2/a06v60n2.pdf>
38. López Serna N. Biología del desarrollo. México: McGraw-Hill; 2012. Capítulo 11, Desarrollo de la placenta, 2-6.
39. Apaza J, Huamán M. Flujo sanguíneo uterino en el embarazo. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia [Internet]. 2015 [citado el 25 de julio del 2022]; 127-132. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3234/323444168006.pdf>
40. Quirós L. Robert J. Problemas médicos habituales relacionados con la paciente embarazada. Rev. Med. Clin. Condes [Internet]. 2014 [citado el 25 de julio del 2022]; 5(6) 917-923. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S071686401470639X>

41. Medina E, Sánchez A, Hernández A, Martínez P, Jiménez C, Serrano I. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. Med. Interna Méx [Internet]. 2017 [citado el 25 de julio del 2022]; 33(1): 91-98. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n1/0186-4866-mim-33-01-00091.pdf>
42. Martín I, Marín I, Gorostidi M, Gorostidi M, Álvarez R, Álvarez N. Hipertensión arterial y embarazo. NefroPlus [Internet]. 2011 [citado el 25 de julio del 2022]; 4(2): 21-30. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X1888970011001019>
43. Pereira J, Pereira Y, Quirós L. Actualización en preeclampsia. Revista Médica Sinergia [Internet]. 2020 [citado el 26 de julio del 2022]; 5(1). DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.340>
44. Pacheco Romero J. Introducción al simposio de preeclampsia. Rev. Perú. Ginecol. Obstet [Internet]. 2017 [citado el 26 de julio del 2022]; 63(2): 1-6. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v63n2/a07v63n2.pdf>
45. Yegüez F, Castejón O. Etiopatogenia de la preeclampsia. Gac. Méd Caracas [Internet]. 2007 [citado el 26 de julio del 2022]; 115(4). Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622007000400002
46. Gómez Carbajal L. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia [Internet]. 2007 [citado el 26 de julio del 2022]; 2-8. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a08v60n4.pdf>
47. Rivas L, Piedad C, Rodríguez J, Hernández A. Número de vasos sanguíneos y expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular y de la óxido nítrico sintasa endotelial e inducida en la alantoides ovina. Rev. Cient [Internet]. 2006 [citado el 27 de julio del 2022]; 16(4): 315-324. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S079822592006000400003&script=sci_abstrat
48. Mora S, Zeledón A, Vargas T. Estrés oxidativo y antioxidantes: efectos en el embarazo. Revista Médica Sinergia [Internet]. 2019. [citado el 28 de julio del 2022]; 4(5): 89-100. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/211/531>
49. Sordo I, Jiménez N, Haro R. Factores vasculares implicados en la preeclampsia. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM [Internet]. 2012 [citado el 28 de

- julio del 2022]; 2-7. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v56n2/v56n2a3.pdf>
50. Díaz L, Díaz N, Serrano N, Colmenares C. El pronóstico de los hijos de madres con preeclampsia. Parte 2: efectos a largo plazo. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2011 [citado el 30 de julio del 2022]; 09(6):519-524. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2011/v109n6a10.pdf>
 51. Cabrera J, Pereira M, Ollague R, Ponce M. Factores de riesgo preeclampsia. Reciamuc [Internet]. 2019 [citado el 30 de julio del 2022]; 3(2). DOI: [https://doi.org/10.26820/reciamuc/3.\(2\).abril.2019.1012-1032](https://doi.org/10.26820/reciamuc/3.(2).abril.2019.1012-1032)
 52. Rojas L, Rojas L, Villagómez M, Rojas A, Rojas A. Preeclampsia-eclampsia diagnóstico y tratamiento. Revista Eugenio Espejo [Internet]. 2019 [citado el 14 de octubre del 2022]; 13(2): 79-91. DOI: <https://doi.org/10.37135/ee.004.07.09>
 53. Shimajuko R, Rodríguez H, Uriol R, Lázaro H, Vera M. Relación proteína creatinina para el diagnóstico de preeclampsia. Rev. Med. Trujillo [Internet]. 2015 [citado el 15 de octubre del 2022]; 11(2). Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/942/872>
 54. Huarte M, Modroño A, Larrañaga C. Conducta ante los estados hipertensivos del embarazo. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2009 [citado el 17 de octubre del 2022]; 32(1). Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v32s1/obstetricia2.pdf>
 55. Muñoz L, Estupiñán A, Torres Y, Cacay K. Preeclampsia severa y sus complicaciones a propósito de un caso. Recimundo [Internet]. 2020 [citado el 18 de octubre del 2022]; 4(4): 343-352. DOI: 10.26820/recimundo
 56. Araya P, Araya S, González C. Síndrome de HELLP, una triada que puede llegar a ser mortal, revisión breve. Revista Sinergia [Internet]. 2022 [citado el 18 de octubre del 2022]; 7(7): 2-8. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/863/1810>
 57. Bolaños R, Calderón M. Introducción al metaanálisis tradicional. Rev. Gastroenterol. Perú [Internet]. 2014 [citado 20 de octubre del 2022]; 34(1): 45-51. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v34n1/a07v34n1.pdf>

58. Rosinger J, Soldatti L, Pérez A. Manejo en preeclampsia severa. Archivos de Ginecología y Obstetricia [Internet]. 2018 [citado 23 de octubre del 2022]; 56(2): 87-98. Disponible en: <https://ago.uy/publicacion/1/numeros/5/articulo/manejo-en-preeclampsia-severa-revision-de-la-literatura>
59. Guevara E, Meza L. Manejo de la preeclampsia/eclampsia en el Instituto Nacional Materno Perinatal. Rev. Peruana de Investigación Materno Perinatal [Internet]. 2018 [citado el 23 de octubre del 2022]; 4(1), 38-45. DOI: <https://doi.org/10.33421/inmp.21542>
60. Marwan M, Maged C. Prevention of preeclampsia. Semin Fetal Neonatal Med [Internet]. 2020 [citado el 23 de octubre del 2022]; 25(5): 1-21. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101123
61. Calvo Gómez S. Manual para la identificación de fuentes de información. Universidad Internacional de las Américas; 2022.
62. Hernández S, Fernández C, Baptista L. Metodología de la investigación. 6a ed. México: McGraw-Hill; 2014.
63. Málaga G, Neira E. La medicina basada en la evidencia, su evolución a 25 años desde su diseminación, promoviendo una práctica clínica científica, cuidadosa, afectuosa y humana. Acta Méd. Perú [Internet]. 2018 [citado el 23 de octubre del 2022]; 35(2): 121-126. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172018000200007&lng=es
64. Carranza Cortés J. Aplicación de las tecnologías de la información y la comunicación para la búsqueda de información científica en el posgrado de especialidades médicas. Anest. Méx. [Internet]. 2018 [citado el 24 de octubre del 2022]; 30(1): 18-25. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712018000100018&lng=es
65. Qu H, Khalil R. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. Am J Physiol Heart Circ Physiol [Internet]. 2020 [citado el 24 de octubre del 2022]; 319(3): 661-681. DOI: 10.1152/ajpheart.00202.2020

66. Cirkovic A, Garovic V, Milin L, Milicevic O, Savic M, Rajovic N, Aleksic N, Weissgerber T, Stefanovic A, Stanisavljevic D, Milic N. Systematic review supports the role of DNA methylation in the pathophysiology of preeclampsia: a call for analytical and methodological standardization. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2020 [citado el 24 de octubre del 2022]; 11(1): 36. DOI: 10.1186/s13293-020-00313-8
67. Nakashima A, Shima T, Tsuda S, Aoki A, Kawaguchi M, Yoneda S, Yamaki-Ushijima A, Cheng SB, Sharma S, Saito S. Disruption of placental homeostasis leads to preeclampsia. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [citado el 24 de octubre del 2022]; 21(9): 3298. DOI: 10.3390/ijms21093298
68. Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, Allotey J, Snell KIE, Chan C, Chappell LC, Hooper R, Green M, Mol BW, Thilaganathan B, Thangaratinam S. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 [citado el 24 de octubre del 2022]; 54(1): 16-27. DOI: 10.1002/uog.20117
69. Song WL, Zhao YH, Shi SJ, Liu XY, Zheng GY, Morosky C, Jiao Y, Wang XJ. First trimester Doppler velocimetry of the uterine artery ipsilateral to the placenta improves ability to predict early-onset preeclampsia. *Medicine Baltimore* [Internet]. 2019 [citado el 24 de octubre del 2022]; 98(16): 15193. DOI: 10.1097/MD.00000000000015193.
70. Wu JN, Li MQ, Xie F, Zhang B. Gestational week-specific of uterine artery Doppler indices in predicting preeclampsia: a hospital-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2021 [citado el 24 de octubre del 2022]; 21(1): 843. DOI: 10.1186/s12884-021-04329-9
71. De las Mercedes V, Jiménez S, Machado H, Cardet Y, Milián I, Rodríguez L. Ultrasonografía Doppler de arterias uterinas como predictor de preeclampsia y de resultados adversos maternos y perinatales. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* [Internet]. 2020 [citado el 24 de octubre del 2022]; 48(1): 104-109. DOI: DOI: 10.1016/j.gine.2020.08.002
72. McCarthy F, Gill C, Semilla P, Bramham K, Capilla L, Shennan A. Comparison of three commercially available placental growth factor-based tests in women with suspected preterm pre-eclampsia: the compare study. *Ultrasound Obstet Gynecol*

- [Internet]. 2019 [citado el 24 de octubre del 2022]; 53: 62-67. DOI: 10.1002/uog.19051
73. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Personal A, Sennström M, Olovsson M, Brennecke S, Allegranza D, Schoedl M, Parilla S, Hund M, Verlohren S. Ratio of soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor: rule out preeclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 [citado el 24 de octubre del 2022]; 53(3): 367-375. DOI: 10.1002/uog.19178
74. Neuman R, Alblas M, Salehi L, Van den Berg S, Van den Meiracker A, Danser A, Visseri W. Copeptin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in women with suspected or confirmed pre-eclampsia: comparison with sFlt-1/PlGF ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 [citado el 24 de octubre del 2022]; 56: 872-878. DOI:10.1002/uog.21979
75. Perales A, Delgado J, De la Calle M, García J, Escudero A, Campillos J, Sarabia M, Laíz B, Duque M, Navarro M, Calmarza P, Hund M, Álvarez F. sFlt-1/PlGF for the prediction of early-onset preeclampsia: STEPS (Study of Early Preeclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 [citado el 24 de octubre del 2022]; 50(3): 373-382. DOI: 10.1002/uog.17373
76. Timokhina E, Strizhakov A, Ibragimova S, Gitel E, Ignatko I, Belousova V, Zafiridi N. Matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 occupy a new role in severe preeclampsia. *J Pregnancy* [Internet]. 2020 [citado el 24 de octubre del 2022]. DOI: 10.1155/2020/8369645
77. Feng H, Wang L, Zhang M, Zhang Z, Guo W, Wang X. of matrix metalloproteinase-2 to -9 is a more accurate predictive biomarker in women with suspected pre-eclampsia. *Biosci Rep* [Internet]. 2018 [citado el 24 de octubre del 2022]; 37(2). DOI: 10.1042/BSR20160508
78. Hidalgo J, Chaya M, Linder C, Von der Meden J, Borboa H, Ayala R, Ramírez M. Asociación entre el volumen plaquetario medio y las concentraciones de ácido úrico como biomarcadores predictivos de preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2021 [citado el 24 de octubre del 2022]; 89(6): 431-437. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v89i6.5264>

79. Hidalgo J, Chaya M, Linder C, Von der Meden J, Borboa H, Ayala R, Ramírez M. Combinación del ácido úrico y albúmina sérica como biomarcadores predictivos de preeclampsia severa. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2020 [citado el 24 de octubre del 2022]; 88(6): 357-362. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v88i6.3752>
80. Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Daskalakis G. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2020 [citado el 06 de noviembre del 2022]; (5): 826-834. DOI: 10.1111/jch.13865.
81. Bellos I, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Loutradis D, Daskalakis G. Association between serum copeptin levels and preeclampsia risk: A meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2020 [citado el 06 de noviembre del 2022]; 250(1): 66-73. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.04.051
82. Margioulas G, Margioulas C, Petousis S, Margaritis K, Alexandratou M, Dinas K, Mavromatidis, G. Soluble endoglin concentration in maternal blood as a diagnostic biomarker of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2021 [citado el 06 de noviembre del 2022]; 258(1): 366-381. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.039
83. Afrose D, Chen H, Ranasinghe A, Liu C, Hennessy A, Hansbro P, McClements L. The diagnostic potential of oxidative stress biomarkers for preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2022 [citado el 25 de octubre del 2022]; 13(1): 26. DOI: 10.1186/s13293-022-00436-0
84. Alcaine M, Barrenechea E, Casals E, González C, Martín I, Macher H, Prieto B. Utilidad de los marcadores bioquímicos de preeclampsia. *Revista del Laboratorio Clínico* [Internet]. 2018 [citado el 25 de octubre del 2022]; 16(1). DOI: 10.1016/j.labcli.2018.06.001
85. Pereira J, Pereira Y, Quirós L. Actualización en preeclampsia. *Rev, Med. Sinergia* [Internet]. 2020 [citado el 25 de octubre del 2022]; 5(1). DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.340>
86. Córdoba S, Brenes G, Fonseca G. Algoritmo de manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo utilizando la relación sFLt-1/PIGF. *Abordaje de los*

trastornos hipertensivos del embarazo con la relación sFLt-1/PlGF. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia [Internet]. 2021 [citado el 25 de octubre del 2022]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gine.2020.09.001>

CAPÍTULO VII- ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1

Tabla. Matriz de Artículos

Referencia Bibliográfica	Referencia	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusión
Qu et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020.	65	Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia.	Revision Bibliografica	5	N/A	Estudio teórico sobre factores predisponentes y las malas adaptaciones uteroplacentarias, que conducen a RUPP e isquemia placentaria. Esto causa la isquemia placentaria, provoca la liberación de varios factores bioactivos y circulantes.	La placenta isquémica/hipóxica provoca la liberación de factores bioactivos como sFlt-1, sEng, TNF α , IL-6, HIF, ROS y AT 1 AA. Los factores bioactivos podrían atacar las células endoteliales, causando disfunción endotelial, vasodilatadores disminuidos y aumento de ET-1 o células VSM, causando aumentos en Ca ²⁺ , PKC y ROCK y conduce a un aumento de la vasoconstricción.
Cirkovic et al. Biol Sex Differ. 2020.	66	Systematic review supports the role of DNA methylation in the pathophysiology of preeclampsia:	Estudio cohorte prospectivo	2	Mujeres embarazadas con preeclampsia versus	Revisión sistemática buscando en PubMed, Web of Science y Embase	Los hallazgos de esta revisión respaldan el papel de la metilación del ADN en la fisiopatología de la

		a call for analytical and methodological standardization.			sin preeclampsia. Se incluyeron 90 artículos.	artículos de investigación originales, publicados a lo largo del tiempo, hasta el 31 de mayo de 2019, en inglés. Los estudios elegibles compararon los niveles de metilación del ADN.	preeclampsia. Establecer estándares metodológicos y analíticos para todo el campo puede aumentar el valor y reducir el desperdicio, lo que les permite, a los investigadores, obtener información adicional sobre el papel de la metilación del ADN en la fisiopatología de la preeclampsia.
Nakashima et al. Int J Mol Sci. 2020.	67	Disruption of placental homeostasis leads to preeclampsia.	Revision Bibliografica	5	N/A	Estudio teórico del papel de la autofagia en la homeostasis placentaria en la prevención de la preeclampsia, una enfermedad multifactorial, desde múltiples puntos de vista.	El envejecimiento también es un factor de riesgo en la preeclampsia. Las funciones no autofágicas, mediadas por las proteínas de autofagia, podrían ser importantes para mantener una función placentaria adecuada. Se están realizando estudios de autofagia en la preeclampsia y hay una comprensión cada vez mayor de su influencia en esta fisiopatología.
		Prediction of pre-eclampsia: review of reviews.	Revisión sistematica de	3	Búsquedas en Medline,	Se evaluaron la exhaustividad	Alrededor de un tercio (29,4%) de todas las revisiones

Townsend et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019.	68		estudios observacionales		Embase y The Cochrane Library, incluidas las bases de datos DARE (base de datos de resúmenes de revisiones de efectos), desde el inicio de la base de datos hasta marzo de 2017, y bibliogra- fías de artículos relevantes, sin restriccio- nes de idioma, para revisiones sistemáti- cas y metaanáli- sis sobre la predicción de la	de la búsqueda, el tamaño de la muestra, las pruebas y los resultados evaluados, los métodos de síntesis de datos, las estimaciones de la capacidad predictiva, el riesgo de sesgo relacionado con la población estudiada, la medición de los predictores y los resultados, la deserción del estudio y el ajuste por factores de confusión.	investigaron únicamente marcadores bioquímicos para predecir la preeclampsia, 31 (24,6%) investigaron asociaciones genéticas con la preeclampsia, 46 (36,5%) informaron sobre características clínicas, cuatro (3,2%) evaluaron solo marcadores ecográficos y seis (4,8%) estudiaron una combinación de pruebas; dos (1,6%) revisiones adicionales evaluaron estudios primarios que investigaron cualquier prueba de detección para la preeclampsia. Queda en duda la necesidad de realizar más metaanálisis agregados en esta área, dado el gran número de revisiones publicadas sujetas a las limitaciones comunes de los estudios predictivos
--	----	--	-----------------------------	--	--	---	---

					preeclampsia.		primarios. Se necesitan estudios prospectivos y bien diseñados de marcadores predictivos, preferiblemente estudios de intervención aleatorios, y combinados a través de metaanálisis de datos de pacientes individuales, para desarrollar y validar nuevos modelos de predicción, para facilitar la predicción de la preeclampsia y minimizar el desperdicio de investigación adicional en este campo.
Song et al. 69 Medicine Baltimore. 2019.		First trimester Doppler velocimetry of the uterine artery ipsilateral to the placenta improves ability to predict early-onset preeclampsia.	Estudio cohorte prospectivo	2	De 304 pacientes inscritos, 247 cumplieron con los criterios de inclusión. Entre estas pacientes, 240 tuvieron un parto sin complica-	Investigar los efectos de la lateralidad de la placenta en las mediciones de la velocimetría Doppler de la arteria uterina (UtA), y su aplicación para predecir la preeclampsia	Las mediciones de IP de la UtA ipsilateral a la placenta fueron similares (UtA izquierda frente a derecha: $1,06 \pm 0,38$ frente a $1,04 \pm 0,40$; $P = 0,745$). Sin embargo, las mediciones de PI de la UtA contralateral a la placenta difirieron significativamente

					ciones, mientras que siete tuvieron un parto prematuro antes de las 34 semanas, debido a una EP.	(PE) de inicio temprano. Translucencia nugal de primer trimestre en la institución, mediante velocimetría Doppler, y se determinó la lateralidad placentaria. Se trazaron las curvas características operativas del receptor (ROC).	(UtA izquierda frente a derecha: $1,45 \pm 0,51$ frente a $1,3 \pm 0,47$; $P = 0,027$). Para predecir la EP de inicio temprano, el valor de corte ideal para el PI del lado placentario fue de 1,91, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96,3%. Para IP del lado no placentario, el valor de corte ideal para IP fue 1,975, con una sensibilidad del 57,1% y una especificidad del 79,2%. Al utilizar la media del PI de UtA derecho e izquierdo, el valor de corte ideal fue 1,63, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 74,2%. Además, estudios recientes han demostrado que la combinación del estudio UtA Doppler del primer trimestre y la medición de marcadores bioquímicos permite
--	--	--	--	--	---	--	--

							una mejor tasa de predicción que la aplicación individual, aunque hace falta estudio en esta área.
Wu et al. BMC Pregnancy Childbirth. 2021.	70	Gestational week-specific of uterine artery Doppler indices in predicting preeclampsia: a hospital-based retrospective cohort study.	Estudio cohorte prospectivo	2	Hospitales de mujeres embarazadas de feto único, quienes recibieron la prueba Doppler entre 2012 y 2016.	Estudio teórico de rendimiento predictivo de los índices UtA para la preeclampsia y sus variantes, incluida la preeclampsia de inicio temprano (< 34 semanas), y se estimó la preeclampsia prematura (< 37 semanas).	Valor de corte de 1,11 para el UtA-PI derecho e izquierdo, y de 0,66 y 0,63 para el UtA-RI derecho e izquierdo, respectivamente, fueron predictores efectivos de preeclampsia posterior. Los índices de UtA medidos en el segundo trimestre tuvieron un desempeño satisfactorio en la semana 9, para la predicción de preeclampsia posterior. El UtA-RI derecho fue la primera opción para descartar preeclampsia, mientras que el UtA-PI izquierdo mostró la mejor autenticidad de la predicción.
De las Mercedes et al. Clínica e	71	Ultrasonografía Doppler de arterias uterinas como predictor de preeclampsia y		2	243 pacientes con factores de	Estudio observacional, para determinar la	El Doppler de arterias uterinas en el segundo trimestre

Investigación en Ginecología y Obstetricia. 2020.		de resultados adversos maternos y perinatales	Estudio cohorte prospectivo		riesgo y divididos en dos grupos, según el resultado normal o patológico del Doppler, a las 20 y a las 26 semanas.	relación existente entre los resultados adversos maternos y perinatales con los encontrados en el Doppler de arterias uterinas, e identificar en qué grupos de riesgo este constituye un mejor predictor de preeclampsia.	constituye una prueba útil en la predicción de preeclampsia y sus complicaciones materno-perinatales en pacientes de alto riesgo.
McCarthy et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019.	72	Comparison of three commercially available placental growth factor-based tests in women with suspected preterm preeclampsia: the compare study.	Estudio cohorte prospectivo	2	Mujeres embarazadas con sospecha de preeclampsia prematura reclutadas en unidades de maternidad terciarias en el Reino Unido e Irlanda.	Se analizaron muestras simultáneamente de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes. Las pruebas comparadas fueron la prueba DELFIA Xpress PlGF 1-2-3, la prueba Triage PlGF y la relación tirosina quinasa-1 similar a fms	Las pruebas funcionan de manera similar en su predicción de la necesidad de parto dentro de los 14 días en mujeres con sospecha de preeclampsia. Los altos valores predictivos negativos respaldan el papel de las pruebas basadas en PlGF como pruebas de "descarte" para la preeclampsia.

						soluble (sFlt-1)/PIGF del inmunoensayo Elecsys. Se compararon las áreas bajo las curvas de características operativas del receptor AUC. La principal medida de resultado fue la detección de una diferencia de 0,05 en el AUC entre las pruebas para el parto dentro de los 14 días posteriores a la prueba.	
Zeisler et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019.	73	Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting.	Revisión sistemática de estudios observacionales	3	Datos del estudio PROGNOSIS realizado en 550 mujeres embarazadas de ≥ 18 años con sospecha de preeclampsia, que tenían	Se recogieron muestras de suero en la primera visita y semanalmente a partir de entonces. Los niveles de sFlt-1 y PIGF se midieron usando inmunoensayos Elecsys® sFlt-1 y PIGF. Se evaluó si el	La relación sFlt-1/PIGF ≤ 38 descartó la aparición de preeclampsia dos y tres semanas después del inicio con valores predictivos negativos (VPN) altos de 97,9% y 95,7%, respectivamente. Se descartó la aparición de preeclampsia dentro de las cuatro

					entre 24 + 0 y 36 + 6 semanas de gestación en su primera visita a la clínica.	valor de corte de la relación sFlt-1/PlGF de ≤ 38 utilizado para descartar la aparición de preeclampsia dentro de una semana, podría predecir la ausencia de preeclampsia dos, tres y cuatro semanas después del inicio. El valor de repetir la prueba de sFlt-1/PlGF se evaluó examinando la diferencia en la relación sFlt-1/PlGF 2 y tres semanas después de la primera medición en mujeres con y sin preeclampsia o resultado fetal adverso.	semanas con un alto VPN (94,3%) y alta sensibilidad y especificidad (66,2% y 83,1%, respectivamente). La relación sFlt-1/PlGF del inmunoensayo Elecsys puede ayudar a descartar la aparición de preeclampsia durante cuatro semanas en mujeres con sospecha de preeclampsia.
	74	Copeptin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in		2	Mujeres embarazadas con EP	Se obtuvo una muestra de sangre al	La copeptina y el MR-proANP tienen un valor limitado

Neuman et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020.		women with suspected or confirmed pre- eclampsia: comparison with sFlt- 1/PIGF ratio.	Estudio de cohorte prospectivo.		sospecha- da o confirma- da, entre diciembre de 2013 y abril de 2016.	ingresar al estudio, y los niveles séricos de coceptina, MR-proANP, soluble. Se midieron la tirosina quinasa-1 similar a fms (sFlt-1) y el factor de crecimiento placentario (PIGF). Se evaluó la capacidad de sFlt-1, PIGF, relación sFlt- 1/PIGF, coceptina y MR-proANP, evaluados solos o combinados con predictores tradicionales (edad gestacional, paridad, presión arterial diastólica y proteinuria), para predecir complicacio- nes maternas y fetales/neona- tales. Los	para predecir las complicaciones relacionadas con la EP, en comparación con la relación sFlt- 1/PIGF. Sin embargo, tanto la coceptina como MR-proANP se asociaron con proteinuria, ejerciendo la coceptina este efecto independientemente de la relación sFlt- 1/PIGF.
--	--	---	---------------------------------------	--	--	---	--

						modelos se compararon utilizando la estadística de concordancia (índice C).	
Perales et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018.	75	sFlt-1/PlGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain).	Estudio cohorte prospectivo	2	Mujeres embarazadas con un factor de riesgo para PE, incluyendo restricción del crecimiento intrauterino, PE, eclampsia o hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y síndrome de bajo recuento de plaquetas en embarazos anteriores, DMG o Doppler de arteria	Demstrar que la relación sFlt-1/PlGF a las 20, 24 y 28 semanas de gestación era predictiva de PE de inicio temprano (< 34 + 0 semanas). Se midieron sFlt-1 y PlGF en suero a las 20, 24 y 28 semanas. Se utilizó la regresión logística multivariante, para desarrollar un modelo predictivo. En comparación con la EP de inicio temprano, la relación sFlt-1/PlGF fue significativamente menor en los controles ($P < 0,001$ en cada punto de tiempo) y en mujeres con hipertensión crónica ($P < 0,001$ en cada punto de tiempo), hipertensión gestacional ($P < 0,001$ en cada punto de tiempo), punto de tiempo) y EP de inicio tardío ($P < 0.001$ en cada punto de tiempo). La relación sFlt-1/PlGF puede mejorar la predicción de EP de inicio temprano para mujeres con riesgo de esta condición.	

					uterina anormal.		
Timokhina et al. J Pregnancy. 2020.	76	Matrix metallopro- teinases MMP- 2 and MMP-9 occupy a new role in severe preeclampsia.	Estudio cohorte prospectivo	2	92 gestantes de 26 a 38 semanas de edad gestacio- nal, de quienes el grupo principal estuvo constituido por 61 pacientes con TEP grave.	Se dividió el grupo principal en dos subgrupos: el primer subgrupo se denominó Grupo de preeclampsia grave de inicio temprano (EO-PE), y estaba formado por 30 mujeres embarazadas. El segundo grupo se denominó Preeclampsia grave de inicio tardío (LO-PE), compuesto por 31 pacientes. Y determinar las concentracio- nes plasmáticas de las MMP 2 y 9 en los grupos	El aumento significativo de los niveles de MMP-2 en mujeres -tanto en el subgrupo de EP grave EO-PE como LO- explica la participación de esta enzima en la disfunción endotelial en la segunda etapa de la EP grave. Una disminución de MMP-9 en el grupo EO-PE confirmó la participación de MMP-9 en el proceso de transformación de la arteria espiral.

						mediante ELISA.	
Hao et al. Biosci Rep. 2018.	77	Ratio of matrix metalloproteinase-2 to -9 is a more accurate predictive biomarker in women with suspected pre-eclampsia.	Estudio cohorte prospectivo	2	318 mujeres con sospecha de EP para el estudio, que posteriormente fueron aprobadas o diagnosticadas de PE y agrupadas en consecuencia.	Se compararon sus características basales. También se recolectaron muestras de sangre de todas las participantes, para determinar los niveles plasmáticos de MMP-2 y MMP-9. Los valores predictivos de los niveles de MMP-2 y MMP-9, así como su relación, se analizaron utilizando la curva característica operativa del receptor (ROC).	Ninguna MMP individual resultó ser una candidata prometedora. Se encontró que la proporción de MMP-2/MMP-9 era significativamente elevada en las mujeres afectadas por PE. Un análisis posterior de la curva ROC de hecho apoyó la utilidad de la relación MMP-2/MMP-9, como un biomarcador preciso para distinguir la EP de los embarazos normales con mejor sensibilidad y especificidad. Por lo tanto, el estudio demuestra el valor predictivo de MMP-2/MMP-9 en mujeres con sospecha de EP.
Hidalgo et al. Ginecol Obstet Mex. 2021.	78	Asociación entre el volumen plaquetario medio y las concentraciones de ácido úrico	Revisión sistemática de estudios observacionales	3	Se estudiaron 122 casos y 199 controles.	Análisis del volumen plaquetario medio y de ácido úrico, practicado	Conforme a los resultados de este estudio, el aumento del volumen plaquetario medio (más de 9.7 dl y del

		como biomarcadores predictivos de preeclampsia.				entre las 20 a 24 semanas de embarazo. Variables de estudio: edad, índice de masa corporal mayor de 25 kg/m2 (sobrepeso y obesidad), paridad, antecedentes familiares de hipertensión arterial, realizar ejercicio (más de 150 minutos a la semana), valor plaquetario medio y concentraciones de ácido úrico, tomados en las 20 a 24 semanas de embarazo, albúmina sérica y embarazo espontáneo o por técnicas de reproducción asistida.	ácido úrico (más de 4.9 mg/dl) entre las semanas 20 a 24 es un biomarcador predictivo de preeclampsia. Hacen falta más estudios al respecto, para confirmar la validez y utilidad de estos hallazgos.
	79	Combinación del ácido úrico y albúmina			Se obtuvieron	Se analizaron las	El aumento en las concentraciones de

Hidalgo et al. Ginecol Obstet Mex. 2020.		sérica como biomarcadores predictivos de preeclampsia severa.	Revisión sistemática de estudios observacionales	3	122 casos y 199 controles.	concentraciones de ácido úrico y de albúmina coexistentes en las semanas 20 a 24. Posteriormente se compararon las diferencias con pacientes con preeclampsia severa. Se recabaron los datos en Microsoft Excel para Mac versión 2019.	ácido úrico (medidas entre las semanas 20 a 24 de embarazo), en combinación con la albúmina sérica, tiene utilidad predictora de preeclampsia severa. Sin embargo, deben efectuarse más estudios clínicos, para comprobar su eficacia y poder reducir la prevalencia de esta enfermedad.
Bellos et al. J Clin hipertensos (Greenwich).2020	80	The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis	Metaanálisis	1A	39 540 mujeres preeclámp-ticas y embarazadas sanas en los distintos trimestres	Búsquedas sistemáticas en las bases de datos MEDLINE, Scopus, CENTRAL, ClinicalTrials.gov y Google Scholar desde el inicio. Los estudios observacionales se consideraron elegibles si informaban sobre el ácido úrico sérico	Se sugiere que los niveles séricos de ácido úrico aumentan en la preeclampsia y pueden usarse para predecir la gravedad de la enfermedad y las complicaciones del embarazo. Los estudios prospectivos futuros deberían verificar estos resultados, evaluar los puntos de corte óptimos e incorporar el ácido úrico a los modelos

						entre mujeres preeclápticas y embarazadas sanas. Se realizó un metaanálisis sobre la concentración de ácido úrico, la precisión diagnóstica y la asociación con los resultados perinatales	de predicción combinados.
Bellos et al. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.2020	81	Association between serum copeptin levels and preeclampsia risk: A meta-analysis	Metaanálisis	1A	Se incluyeron dieciséis estudios, con 2105 mujeres	Revisión sistemática y metaanálisis en base a estudios observacionales (cohorte prospectiva/retrospectivo, caso-control, transversal). Los estudios incluyeron los niveles de copeptina sérica entre mujeres con preeclampsia y controles embarazadas sanas. La preeclampsia se	Las mujeres que desarrollaron preeclampsia presentaron concentraciones elevadas de copeptina durante todos los trimestres del embarazo, lo que indica que el aumento de sus valores puede preceder a la manifestación clínica de la enfermedad. Se estimó que los valores de copeptina sérica eran más altos en pacientes con

						diagnosticó con base en la presencia de hipertensión de inicio reciente combinada con proteinuria o disfunción orgánica materna.	preeclampsia grave que en las no graves, aunque no se observaron diferencias entre los fenotipos de preeclampsia de inicio temprano y tardío. Curiosamente, dos de los estudios incluidos evaluaron si los niveles séricos de coceptina también están relacionados con otras complicaciones del embarazo, lo que indica que no hay asociaciones significativas con hipertensión gestacional, diabetes gestacional o parto prematuro, lo que implica que el aumento de los valores de coceptina puede ser una característica específica de la preeclampsia.
Margioula et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021	82	Soluble endoglin concentration in maternal		1A	20 estudios incluidos en el	Revisión sistemática y metaanálisis	Los niveles de endoglina soluble fueron

		blood as a diagnostic biomarker of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis	Revision sistemática y metaanálisis		metaanálisis que reclutaron a 1146 mujeres embarazadas preeclámpticas y 1675 normotensas	se adhirieron a las pautas PRISMA y MOOSE. Se realizaron búsquedas en MEDLINE, Scopus, Cochrane, CENTRAL y ClinicalTrials.gov hasta el 20 de abril de 2020. Los estudios incluidos fueron aquellos que compararon los niveles de endoglina soluble en suero o plasma materno en cualquier trimestre del embarazo, entre mujeres que posteriormente desarrollaron preeclampsia y mujeres embarazadas normotensas que tenían bajo nivel de estrés. riesgo de desarrollo	consistentemente más altos en preeclámpticas en comparación con las normotensas durante casi todo el embarazo. Nuestros resultados indican firmemente el uso potencial de la endoglina soluble como predictor de preeclampsia. Se requieren más estudios para respaldar el uso de endoglina soluble como herramienta de diagnóstico para la preeclampsia en entornos clínicos.
--	--	--	-------------------------------------	--	--	---	--

						de preeclampsia.	
Afrose et al. Biol Sex Differ. 2022.	83	The diagnostic potential of oxidative stress biomarkers for preeclampsia: systematic review and meta-analysis.	Revisión sistemática de estudios observacionales	3	343 mujeres con preeclampsia y 354 controles normotensos.	Búsqueda sistemática utilizando las bases de datos PubMed, ScienceDirect, ResearchGate y PLOS (1900 hasta marzo de 2021), identificó nueve estudios relevantes que incluyen la población descrita.	Identificaron a IMA, UA y MDA como los biomarcadores de estrés oxidativo más prometedores asociados con la preeclampsia establecida. El IMA, como biomarcador de daño tisular, exhibió la mejor precisión de prueba diagnóstica. Por lo tanto, estos biomarcadores de estrés oxidativo deben explorarse más a fondo en cohortes más grandes, para el diagnóstico de preeclampsia.
Alcaine et al. Revista del Laboratorio Clínico. 2018.	84	Utilidad de los marcadores bioquímicos de preeclampsia.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Revisar los nuevos marcadores bioquímicos que pueden ser de utilidad en la práctica clínica, para la predicción y el diagnóstico de la PE, así como los distintos	Se describieron los criterios diagnósticos y la fisiopatología de la enfermedad. Se describieron los nuevos marcadores bioquímicos que pueden ser de utilidad en la práctica clínica, para la predicción y el diagnóstico de la

						métodos, mediante los cuales se puede llevar a cabo su determinación.	PE, así como los distintos métodos mediante los cuales se puede llevar a cabo su determinación.
Pereira et al. Rev. Med. Sinergia. 2020.	85	Actualización en preeclampsia.	Revisión bibliografica	5	De 21 revisiones bibliográficas acerca de diferentes aspectos relacionados con preeclampsia, se eligieron los 16 artículos más recientes, los cuales presentan menos de cinco años desde su publicación.	Sintetizar las principales y más actuales ideas, necesarias para tener un enfoque clínico general de esta patología.	Por medio de criterios clínicos y de laboratorio, la preeclampsia, puede diagnosticarse de forma correcta, sin tener confusión sobre otros trastornos hipertensivos durante el embarazo. La presencia de los factores de riesgo facilita el iniciar las intervenciones preventivas para disminuir el riesgo de padecer preeclampsia. Se ha demostrado que el utilizar la aspirina a bajas dosis, logra prevenir el desarrollo de esta patología en las pacientes con riesgo.
Córdoba et al. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. 2021.	86	Algoritmo de manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo utilizando la relación sFLt-1/PIGF. Abordaje de los trastornos hipertensivos del embarazo con la relación sFLt-1/PIGF.	Revisión bibliografica	5	N/A	Uso de algunas sustancias angiogénicas y antiangiogénicas que tienen un rol clave en la fisiopatología de la disfunción	El factor soluble de la tirosincinasa-1 (sFLt-1) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) tienen hoy en día un rol protagónico en el manejo de las pacientes con sospecha clínica de preeclampsia. Se presenta en esta

						placentaria y, consecuentemente, en el desarrollo de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia.	publicación un algoritmo de manejo para los trastornos hipertensivos del embarazo, utilizando como ayuda diagnóstica la relación sFLt-1/PIGF.
--	--	--	--	--	--	---	---

Anexo 2

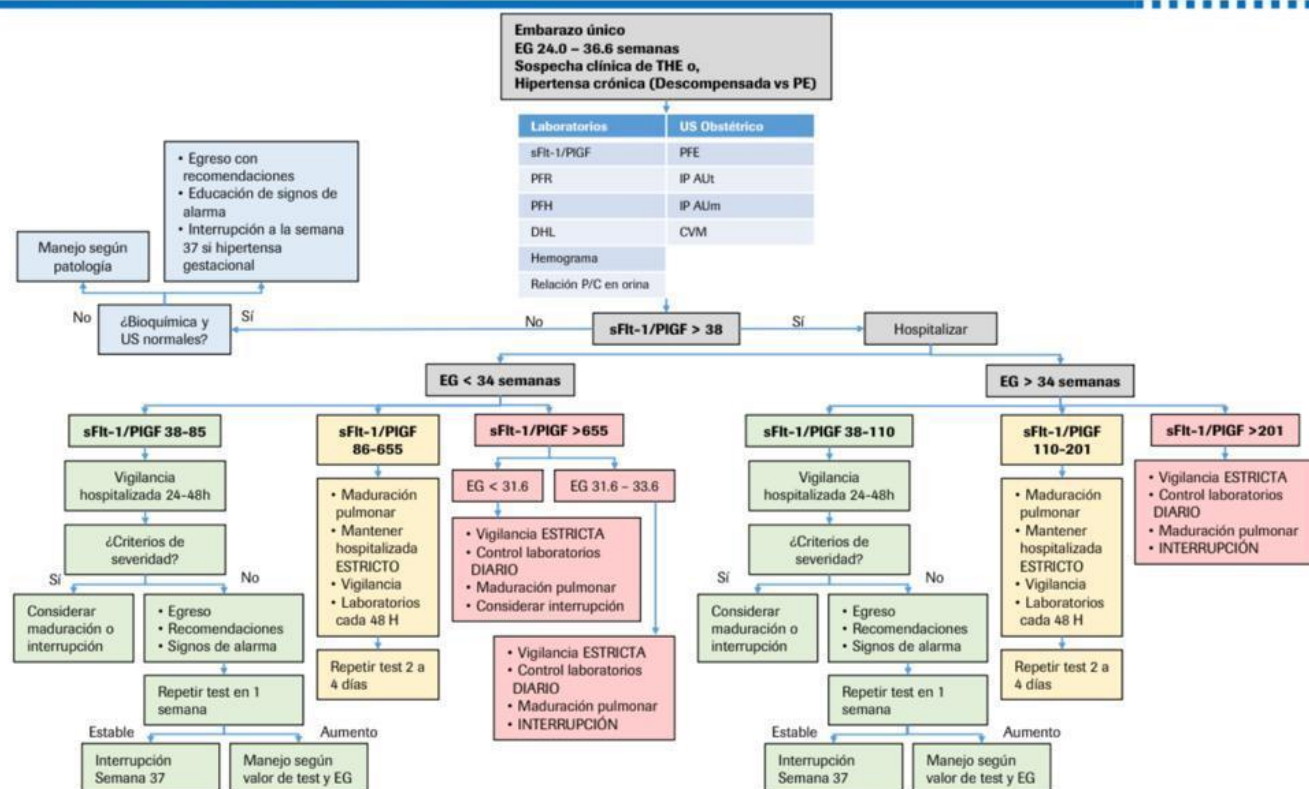
Figura. Flujograma Uso de marcadores angiogénicos

Uso de marcadores angiogénicos en evaluación de THE

Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia

Servicio de Medicina Materno Fetal

Dr. Gustavo Fonseca P., Dr. Gustavo Brenes F., Dra. Sofía Córdoba V.



THE: Tratamiento hipertensivo del embarazo; EG: Edad gestacional; PE: Pre-eclampsia; sFlt-1: Soluble fms-like tyrosine kinase-1; PIGF: Placental growth factor; PFR: Pruebas de función renal; PFH: Pruebas de función hepática; DHL: Dehidrogenasa láctica; P/C: Proteína/creatinina; US: Ultrasonido; PFE: Peso fetal estimado; IP: Índice de pulsatilidad; AUt: Arterias uterinas; AUm: Arteria umbilical