



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Incidencia de complicaciones mayores en
pacientes adolescentes con preeclampsia severa”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. EDUARDO COSMES VAZQUEZ

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Incidencia de complicaciones mayores en
pacientes adolescentes con preeclampsia severa”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. EDUARDO COSMES VAZQUEZ

Dra. Elba Vázquez Pizaña
Jefe de la División de Enseñanza
Investigación HIES

Dr. Luis Antonio González Ramos
Director General del HIES

Dr. Felipe Méndez Velarde
Profesor titular del Curso Universitario

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Marco Vinicio Chazaro Iwaya
Ginecología y Obstetricia/Biología de la Reproducción Humana

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la fuerza de llegar a esta gran meta...

Con infinito amor y admiración a mis padres, por confiar plena y absolutamente en mí...

A mis hermanas, a mi novia y a mi querida Pochita por brindarme su amor, comprensión y apoyo incondicional...

A mi asesor de tesis Dr. Chazaro, con cariño, por compartirme sus enseñanzas y su tiempo para realizar este protocolo...

...

A todos mis maestros del curso de Ginecología y Obstetricia con profunda admiración por las enseñanzas brindadas durante todos estos años...

A mis amigos y compañeros residentes por formar parte de esta gran aventura, llamada residencia médica...

A todas y cada una de mis pacientes que contribuyeron noblemente en mi formación...

INDICE

1. Introducción.....	5
2. Resumen.....	7
3. Planteamiento del problema.....	8
4. Marco teórico.....	9
5. Objetivos.....	37
a) General	
b) Específicos	
6. Hipótesis.....	38
7. Justificación.....	39
8. Metodología.....	40
a) Diseño	
b) variables dependientes	
c) variables independientes	
9. Material y métodos.....	42
10. Resultados.....	45
11. Discusión.....	54
12. Conclusiones.....	57
13. Anexos.....	58
14. Bibliografía.....	59

INTRODUCCIÓN

El síndrome de la preeclampsia es un problema médico de gran importancia debido a su importante morbilidad y mortalidad materna y perinatal a nivel mundial. Su etiología se desconoce, no obstante se sugiere que posee una base genética e inmunológica que resulta en un trastorno multisistémico caracterizado por hipertensión, proteinuria, y anomalías en la coagulación y/o en la función hepática.

Al momento actual, no se dispone de una prueba de detección o una intervención preventiva que sea universal, reproducible y costo-efectiva. El tratamiento se fundamenta en el diagnóstico y tratamientos oportunos, la prevención de las convulsiones y la interrupción del embarazo.

La preeclampsia es un trastorno multisistémico de etiología desconocida, y representa una de las causas más importantes de morbimortalidad materna y perinatal en el mundo, afectando del 2 al 7% de los embarazos en nulíparas sanas.¹

En países donde el control prenatal no es adecuado, la preeclampsia- eclampsia explica el 40-80% de las muertes maternas, estimándose un total de 50,000 por año.

En México, representa el 30% de los casos y es la principal causa de muerte materna.²

La incidencia de la enfermedad ha sido difícil de definir debido a los diferentes criterios utilizados entre autores para diagnosticarla, los estudios en la población general indican una incidencia aproximada al 2.6 % para preeclampsia y 0.056 para eclampsia.²⁻⁵ Los reportes en México oscilan entre el 2.1 – 13.6 % de preeclampsia, con una incidencia de preeclampsia severa que se reporto del 4.7% observándose un incremento progresivo en comparación con periodos previos.⁶

RESUMEN

Título: incidencia de complicaciones mayores en adolescentes con preeclampsia severa

Introducción: La preeclampsia es un trastorno multisistémico de etiología desconocida, es una de las causas más importantes de morbimortalidad materna y perinatal en el mundo, afecta del 2 al 7% de embarazos en nulíparas sanas.

Objetivos: Establecer cuales es la incidencia de las principales complicaciones en pacientes adolescentes con preeclampsia severa en el HIMES en comparación con otros grupos etarios.

Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo transversal descriptivo, las pacientes que ingresaron al hospital con diagnostico de preeclampsia severa en el periodo comprendido de 1 de febrero de 2012 al 28 de febrero de 2013.

Las pacientes fueron seleccionadas de acuerdo a los criterios clínicos y bioquímicos según el lineamiento técnico de la Secretaria de Salud como diagnóstico para Preeclampsia severa. Se excluyeron aquellas que no tuvieron cifras diagnósticas o con diagnóstico de alguna otra patología crónica. La captura de la información se realizo en una Base de datos utilizando el programa de Excel, efectuándose un análisis estadístico en este programa.

Resultados: en el periodo de estudio se registraron 8589 nacimientos, el 34% corresponden a adolescentes menores de 19 años. La incidencia total de la preeclampsia severa fue del 2 %. Por grupo de edad en adolescentes se presento en el 58%. Se presento en primigestas en el 62%, la interrupción por vía abdominal fue del 78%. En las adolescentes la via vaginal se presento en el 10%. El 35 % correspondió a productos menores de 37 semanas y el 13 % corresponde a productos menores de 34 semanas. Dentro de las complicaciones materna se encuentra la eclampsia fue del 13 %. La incidencia de síndrome de HELLP se presenta en el 11% de los casos, la insuficiencia renal aguda en 0.2 %, edema agudo pulmonar 6% siendo más frecuentes en menores de 19 años con preeclampsia severa en comparación con otros grupos etarios

Conclusiones: La adolescencia es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la preeclampsia severa así como para desarrollar sus complicaciones en comparación con grupos de edad mayores.

PALABRAS CLAVE: adolescencia, preeclampsia severa, síndrome de HELLP, eclampsia, edema agudo pulmonar, insuficiencia renal aguda.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de la preeclampsia es un problema médico de gran importancia debido a su importante morbilidad y mortalidad materna y perinatal a nivel mundial. Su etiología se desconoce.

Siendo en la mayoría de la literatura las adolescentes el grupo más afectado tanto en frecuencia como en complicaciones.

Es de nuestro interés conocer cuál es la incidencia de complicaciones mayores secundarias a preeclampsia severa en este grupo de edad.

Por tal motivo se diseña este trabajo para conocer los resultados No se cuenta con estadística reciente acerca de las complicaciones de este padecimiento.

En este hospital no existe un trabajo de estadística acerca de las complicaciones de la preeclampsia en adolescentes

¿Es la adolescencia un factor importante para la preeclampsia y sus complicaciones?

¿Cuáles son las principales complicaciones de la preeclampsia severa en adolescentes?

MARCO TEÓRICO

El síndrome de preeclampsia se conoce desde hace más de 2000 años. Pues lo identificaron en la antigüedad los egipcios y los chinos. El cuadro clínico fue descrito por Hipócrates.¹

Durante la segunda mitad del siglo XIX y hasta los primeros 2 o 3 primeros decenios del siglo XX, la toxemia, como también se denominó, se confundió con glomerulonefritis. Durante el mismo tiempo se efectuaron varios estudios de vigilancia y casi todos los autores informaron nefritis crónicas como secuela de la enfermedad. Sin embargo, en 1927, Corwin y Erick destacaron que la glomerulonefritis era poco frecuente en la gestación y que la lesión concomitante con eclampsia era principalmente vascular y no renal. Este hecho fue destacado posteriormente por Reid y Tell, y por Erick y Tilman en 1939 y 1935 respectivamente.

La preeclampsia-eclampsia es una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad prenatal. El origen es desconocido y se han emitido muchas teorías y señalaron diversos factores para explicarla pero ninguno ha sido confirmado.

La primera descripción de efectos en la coagulación y microtrombos en una paciente embarazada fue descrita por Schmorl en 1993 y en 1992 Stanke informó de trombocitopenia y hemólisis en un caso de eclampsia. En 1954 Pritchard comunicó la presencia de Hemólisis, trombocitopenia, y otras anomalías, hematológicas asociadas a la enfermedad hipertensiva del embarazo.¹

Goodlin en 1982 describió un grupo de pacientes con hipertensión y embarazo con cambios hematológicos y elevación de enzimas hepáticas, particularmente las transaminasas. Se acuñó en nombre de HELLP para llamar la atención en la gravedad del problema considerándolo una entidad diferente de la preeclampsia severa. En 1990 después de varios estudios realizados por diferentes autores, Sibai unificó y normó, los criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de este síndrome.^{1,2}

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica y multifactorial, caracterizada por la aparición de hipertensión y proteinuria por encima de las 20 semanas de gestación. Se estima que afecta entre un 2-7% de los embarazos, y a pesar de ser una de las principales causas de mortalidad y morbilidad materna y neonatal, su etiología y patogénesis aún no se conocen con exactitud.²

La fisiopatología de la preeclampsia probablemente implica tanto factores maternos como factores feto/placentarios. Anormalidades que ocurren muy precozmente en el desarrollo de la vasculatura placentaria dan lugar a hipoperfusión relativa, hipoxia e isquemia, que conducen a su vez a la liberación de factores antiangiogénicos en la circulación materna que alteran la función endotelial materna causando hipertensión y otras manifestaciones típicas de la enfermedad.³

Diagnóstico

La preeclampsia es un síndrome que se presenta habitualmente después de las 20 semanas de gestación y se diagnostica por hipertensión y proteinuria. Cuando ocurre antes de la semana 20, se relaciona con embarazos múltiples y mola hidatiforme. La

hipertensión se determina por cifras de presión arterial iguales o mayores de 140/90 mmHg en al menos dos ocasiones y con un intervalo entre mediciones de 4-6 h en mujeres que se conocían normotensas. La hipertensión se considera grave si alcanza cifras de al menos 160 mmHg en la sistólica ó 110 mmHg en la diastólica, o ambas. La proteinuria se define como la excreción de 300 mg o más de proteínas en 24 horas, o una concentración de 300 mg/L o mayor en al menos dos muestras urinarias tomadas con 4-6 horas de intervalo. En ausencia de proteinuria debe sospecharse si la hipertensión se acompaña de: cefalea, visión borrosa, acúfenos, fosfenos, dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho, náusea, vómito, trombocitopenia, incremento en la creatinina sérica y elevación de aminotransferasas.

Al agregarse convulsiones o coma no relacionados a otra causa, se denomina eclampsia. Una condición de alto riesgo para el binomio es cuando se agrega preeclampsia a las mujeres con hipertensión crónica. La hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada se detecta cuando las mujeres hipertensas antes de las 20 semanas de gestación desarrollan proteinuria que antes no tenían, o cuando las mujeres con hipertensión y proteinuria antes de las 20 semanas de gestación presentan un incremento súbito en la proteinuria, en la presión arterial previamente controlada, cuando desarrollan trombocitopenia o tienen un incremento en las aminotransferasas.⁷

El síndrome HELLP (anemia hemolítica microangiopática, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) es una complicación que puede ocurrir hasta en el 20% de las mujeres con preeclampsia severa o eclampsia, y se asocia con un incremento

en el riesgo de resultados adversos incluyendo DPPNI, insuficiencia renal, hematoma hepático subcapsular, y aun muerte fetal o materna. Los criterios diagnósticos de esta complicación son: presencia de fragmentos de eritrocitos en un frotis de sangre periférica, deshidrogenasa láctica mayor de 600 U/L, bilirrubina total mayor de 1.2 mg/dL, aspartato aminotransferasa mayor de 70 U/L y trombocitopenia menor de 100,000 plaquetas/mm^{3, 8}

Criterios de severidad

La presencia de alguno de los siguientes hallazgos es expresión de agravamiento del síndrome, debido al impacto negativo sobre el pronóstico materno y perinatal: cefalea u otras alteraciones cerebrales o visuales persistentes; dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho; náusea y vómito; edema pulmonar o cianosis; hipertensión $\geq 160/110$ mmHg; proteinuria ± 5 g en orina de 24 h ó 3+ en tira reactiva en dos muestras al azar recolectadas con 4 horas de diferencia; oliguria (< 500 mL/24 h); creatinina sérica ± 1.2 mg/dL; incremento en cualquiera de las enzimas hepáticas, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), o en ambas; trombocitopenia $< 100,000/mm^3$; anemia hemolítica microangiopática, evidenciada por un incremento en la concentración de deshidrogenasa láctica (DHL); restricción del crecimiento fetal intrauterino; oligohidramnios; ausencia de movimientos fetales, y muerte fetal.^{7,9}

A la luz de los conocimientos actuales el mecanismo fisiopatológico de la preeclampsia puede resumirse de forma esquemática en 5 puntos:

- Desarrollo anormal de la placenta (factor placentario).
- Factores inmunológicos

- Factores genéticos
- Disfunción endotelial sistémica
- Inflamación/infección

DESARROLLO ANORMAL DE LA PLACENTA

El papel fundamental de la placenta en la fisiopatología de la preeclampsia se apoya en datos epidemiológicos y experimentales que demuestran que el tejido placentario es necesario para el desarrollo de la enfermedad (sin placenta no hay preeclampsia)¹

1. Remodelación anormal de arterias espirales

En la implantación normal el trofoblasto penetra en la decidua materna y en las arterias espirales, que hasta la semana 9 quedan obstruidas parcialmente por sus digitaciones “plugs intraluminales” que las invaden. Estos acúmulos intraluminales son necesarios en las primeras semanas de gestación para regular el aporte de oxígeno al embrión, ya que un exceso de vascularización causaría un aumento brusco de la tensión de oxígeno que podría ser dañino (un flujo continuo al espacio intervelloso se asocia a pérdidas precoces de la gestación). Un cierto grado de hipoxia fisiológica por lo tanto es necesario para la síntesis de factores angiogénicos y de crecimiento por el trofoblasto. En esta época la perfusión placentaria es mínima. Después de las 9 semanas las arterias espirales se permeabilizan a partir de la periferia (porción distal hasta el segmento intramiométrial), proceso que se completa probablemente hacia las 18-20 semanas. En esta segunda fase, las células del trofoblasto reemplazan las células endoteliales de las arterias espirales e invaden la media del vaso, destruyendo el tejido elástico, muscular y nervioso de esta capa vascular haciéndola desaparecer. Como resultado, estos vasos sufren una

transformación desde pequeñas arteriolas musculares a grandes vasos de capacitancia a baja resistencia, lo que facilita en gran medida el flujo de sangre a la placenta en comparación con otras zonas del útero. En la preeclampsia, las células del citotrofoblasto se infiltran en la porción decidual de las arterias espirales, pero no penetran en su segmento miometrial. Las arterias espirales por lo tanto no se transforman en canales vasculares de gran capacitancia sino que se mantienen estrechas, lo que resulta en una hipoperfusión placentaria. Este defecto en la “placentación profunda” es conocido y está asociado a resultados adversos como la muerte fetal en el segundo trimestre, infartos placentarios, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento intrauterino (CIR) con o sin preeclampsia, rotura prematura de membranas y parto prematuro.⁴

No se sabe el motivo por el cual la secuencia normal de los acontecimientos en el desarrollo de la circulación útero-placentaria no se produce en algunos embarazos. Los factores vasculares, ambientales, inmunológicos, y genéticos parecen desempeñar un papel importante.³

2. Defectuosa diferenciación del trofoblasto

Una defectuosa diferenciación del trofoblasto es probablemente responsable de una alterada de las arterias espirales⁴. La diferenciación trofoblastica durante la invasión endotelial implica un cambio en la expresión de diferentes clases de moléculas, incluyendo citoquinas, moléculas de adhesión, moléculas de la matriz extracelular, metaloproteinasas, etc. Durante la diferenciación normal, el trofoblasto modifica la expresión de las moléculas de adhesión

Características las células epiteliales (integrina $\alpha 6/\beta 1$, $\alpha v/\beta 5$, y Ecadherina) con las de las células endoteliales (integrina $\alpha 1/\beta 1$, $\alpha v/\beta 3$, y VE-cadherina), un proceso denominado como “pseudovasculogénesis”. Los trofoblastos obtenidos de mujeres con preeclampsia no muestran este fenómeno.

3. Hipoperfusión, hipoxia, isquemia

La hipoperfusión parece ser tanto una causa como una consecuencia del desarrollo anormal de la placenta [5]. Una relación causal entre la mala perfusión placentaria, el desarrollo de una placenta anormal, y la preeclampsia es apoyada por las siguientes

Observaciones:

- Condiciones médicas asociadas con la insuficiencia vascular (p.e, hipertensión, diabetes, lupus eritematoso sistémico, enfermedad renal, trombofilias) aumentan el riesgo de placentación anormal y preeclampsia.
- Condiciones obstétricas que incrementan la masa placentaria sin correspondiente aumento del flujo sanguíneo a la placenta (p.e, molahidatiforme, hidropesía fetal, diabetes mellitus, embarazo gemelar) resultan en isquemia relativa y están asociados a preeclampsia.
- La preeclampsia es más común en mujeres que viven en altitudes elevadas (> 3100 m).

La hipoperfusión es también el resultado de un desarrollo anormal de la placenta y se vuelve más pronunciada a medida que el embarazo progresa la incapacidad de la red vascular anormal de acomodar el aumento de los requerimientos de flujo a la unidad feto/placenta. Cambios placentarios tardíos compatibles con la isquemia incluyen aterosclerosis, necrosis fibrinoide, trombosis,

Estrechamiento de las arteriolas, y el infarto placentario. Aunque estas lesiones no se encuentran de manera uniforme en los pacientes con preeclampsia, parece existir una correlación entre la gravedad de la enfermedad y la extensión de las lesiones. La hipoperfusión/hipoxia/isquemia es una componente crítica en la patogénesis de la preeclampsia dado que la placenta hipoperfundida elabora una gran variedad de factores que liberados en la circulación materna alteran la función celular endotelial materna y dan lugar a los signos sistémicos característicos de la preeclampsia.

FACTORES INMUNOLOGICOS

Estudios epidemiológicos apoyan el concepto de que en la preeclampsia existe una mala adaptación materna a los antígenos paternos/fetales. En las mujeres con contacto más duradero a los antígenos paternos, el sistema inmune se haría más tolerante y permitiría la invasión del trofoblasto y una implantación normal. La teoría de una exposición limitada al semen de la pareja es la explicación más plausible del mayor riesgo de preeclampsia en mujeres: nulíparas, multíparas con nueva pareja, que tienen largos intervalos entre embarazos, usuarias de anticoncepción de barrera y que han concebido a través de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Desde hace muchos años se ha considerado la preeclampsia como una forma de rechazo inmunológico de la madre al injerto que son el feto y la placenta. En la decidua hay células natural killer (cNK) que expresan un receptor KIR (killer immunoglobulin-like) que reconoce el polimorfismo del antígeno HLA-C fetal (variantes alélicas C1 y C2). El multigen KIR puede generar múltiples haplotipos con actividad estimuladora o inhibidora sobre las cNK combinando diferentes alelos

(grupo A, capaz de inhibir las cNK, y los del grupo B capaz de estimularlas). En las mujeres con preeclampsia prevalece el haplotipo homocigótico inhibidor (AA) y la asociación parece ser más importante cuando el feto es homocigótico para el haploide HLA-C2. Un descubrimiento prometedor parece ser el que las pacientes con preeclampsia tienen niveles más altos de anticuerpos agonistas del receptor de tipo 1 del angiotensina II (AT-1). Este anticuerpo estimula la síntesis de sFlt-1 (Soluble fms-like tirosina quinasa 1) fuertemente implicado en la patogénesis de la enfermedad y puede movilizar los depósitos de calcio libre intracelular que explican el aumento de los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) que puede ser responsable a su vez de la invasión superficial del trofoblasto visto en la preeclampsia.

FACTORES GENETICOS

Aunque la mayoría de los casos de preeclampsia son esporádicos, se cree que factores genéticos juegan un papel en la susceptibilidad a la enfermedad [6]. Una predisposición genética a la preeclampsia es sugerida por las siguientes observaciones:

- Mujeres primigestas con antecedentes familiares de preeclampsia tienen un riesgo de 2 a 5 veces mayor de desarrollar la enfermedad que las mujeres primigestas sin antecedentes.
- El riesgo de preeclampsia se multiplica por más de 7 veces en las mujeres que han tenido preeclampsia en un embarazo anterior.
- Las esposas de los hombres que eran el producto de un embarazo complicado con preeclampsia son más propensas

a desarrollar preeclampsia que esposas de hombres sin historia de madres con preeclampsia.

- Una mujer que quede embarazada por un hombre cuya pareja anterior tuvo preeclampsia tiene mayor riesgo de padecer este trastorno. Los genes de proteínas claves en el desarrollo de la preeclampsia como sFlt-1 y Flt-1 están localizados en el cromosoma 13. Fetos con una copia extra de este cromosoma (p.e, trisomía 13) producen más de estos productos génicos que sus contrapartes normales. De hecho, la incidencia de la preeclampsia en las madres que llevan fetos con trisomía 13 se incrementa en comparación con todas las otras trisomias o los controles normales.

Una mutación en el locus 12q puede estar relacionado con el síndrome de HELLP pero no de preeclampsia aislada. Esto sugiere que los factores genéticos determinantes en el síndrome HELLP son diferentes a los de la preeclampsia.

Alteraciones en el ARN no codificante en el locus 12q23 se han

Implicado como un posible mecanismo que puede conducir al síndrome HELLP. Este largo fragmento de ARN no codificante regula un gran conjunto de genes que pueden ser importantes para la migración del trofoblasto extraveloso.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL SISTEMICA

Todas las manifestaciones clínicas de la preeclampsia pueden explicarse como una respuesta a la disfunción endotelial sistémica. La hipertensión es causada por un control alterado endotelial del tono vascular, la proteinuria y el edema son causados por el aumento de la permeabilidad vascular, y la coagulopatía es el resultado de la expresión endotelial anormal de procoagulantes. Dolor de cabeza, convulsiones, síntomas visuales, dolor epigástrico, y la restricción del crecimiento fetal son las

secuelas de la disfunción endotelial en la vasculatura de los órganos diana, tales como el cerebro, el hígado, el riñón, y la placenta. Las pruebas de laboratorio que apoyan una disfunción endotelial generalizada en mujeres con preeclampsia son:

- Aumento de las concentraciones circulantes de: fibronectina celular, antígeno del factor VIII y trombomodulina.

- Disminución de la vasodilatación mediada por el flujo y por la acetilcolina.
- Disminución de la producción de vasodilatadores derivados del endotelio, tales como el óxido nítrico y la prostaciclina, y aumento de la producción de vasoconstrictores, tales como las endotelinas y tromboxanos.
- Reactividad vascular mejorada a la angiotensina II.

Resulta además interesante la existencia de una relación entre una enfermedad vascular preexistente (HTA, cardiopatía isquémica, diabetes) y la susceptibilidad a desarrollar preeclampsia probablemente secundaria a un daño endotelial ya presente. Esto explica porque las mujeres con preeclampsia poseen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular posteriormente en su vida. Las mujeres con antecedentes de preeclampsia tienen mayor riesgo además de enfermedad renal terminal y de hipotiroidismo a largo plazo.

Patogénesis de la disfunción endotelial sistémica

Una variedad de factores proangiogénico (VEGF, PlGF) y factores antiangiogénicos (sFlt-1) son elaborados por la placenta en desarrollo, y el equilibrio entre estos factores es importante para el desarrollo normal de la placenta. Un aumento de la producción de factores antiangiogénicos perturba este equilibrio conllevando una disfunción endotelial sistémica característica de la preeclampsia.

VEGF, sFlt-1, PlGF

- Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF): es un mitógeno endotelial específico con papel clave en la promoción de la angiogénesis. Sus actividades están mediadas principalmente por la interacción con dos receptores tirosina quinasa de alta afinidad, VEGFR-1 (receptor de VEGF-1 o fms tirosina quinasa-1 [Flt-1]) y VEGFR-2, que se expresan selectivamente en la superficie de la célula endotelial vascular.

Factor de crecimiento placentario (PlGF): miembro de la familia de los factores de crecimiento del endotelio vascular es expresado de forma selectiva a nivel placentario. También se une al receptor VEGFR-1.

- Soluble fms-like tirosina quinasa 1 (sFlt-1 o sVEGFR-1): es un antagonista circulante del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). sFlt-1 antagoniza la actividad biológica proangiogénica de VEGF y PlGF uniéndose a ellos previniendo la interacción de estas moléculas con sus receptores endógenos (VEGFR-1). El aumento de la secreción de sFlt-1 juega un papel central en la patogénesis de la preeclampsia, sobre la base de las siguientes observaciones:

- sFlt-1 administrado a ratas embarazadas induce albuminuria, hipertensión y cambios renales característicos de la endoteliosis glomerular.

- In vitro, la eliminación de sFlt-1 en cultivos de tejidos preeclámpticos restaura la función endotelial y la angiogénesis a niveles normales. Por el contrario, la administración exógena de VEGF y PlGF invierte el estado antiangiogénico inducido por el exceso de sFlt-1.

- En comparación con los controles normotensos, los niveles circulantes de

sFlt-1 están aumentados mientras que VEGF y PIGF libres están disminuidos en mujeres con preeclampsia.

En un estudio de casos y controles en el que se medían las concentraciones plasmáticas de sFlt-1, PIGF y VEGF se demostró que los cambios en la sFlt-1 fueron predictivos de un posterior desarrollo de preeclampsia. Los niveles de sFlt-1 se incrementaban durante el embarazo en todas las mujeres, sin embargo, en comparación con los controles normotensos, las mujeres que iban a desarrollar preeclampsia comenzaron precozmente este incremento en la gestación (preeclampsia entre las 21-24 semanas vs normotensas entre las 33-36 semanas) y alcanzaron niveles más altos. En otro estudio, la concentración de sFlt-1 se correlacionó con el aumento de la gravedad de la enfermedad: sus concentraciones fueron mayores en las mujeres con preeclampsia severa y/o de comienzo temprano (<34 semanas). Además, en mujeres con preeclampsia niveles mayores de sVEGFR-1 se apreciaron de 2 a 5 semanas antes de la aparición de la enfermedad clínica.

Endoglina soluble (sEng)

Es probable que otros factores elaborados por la placenta distintos de sFlt-1 también desempeñen un papel en la patogénesis de la disfunción endotelial. Eng es un co-receptor para el factor de crecimiento transformante beta (TGF-B) y es altamente expresado en las membranas celulares del endotelio vascular y del sincitiotrofoblastos. Su forma soluble sEng, es una proteína antiangiogénico que parece ser otro mediador importante de la preeclampsia sobre la base de las siguientes observaciones:

- sEng está elevada en el suero de mujeres con preeclampsia de 2 a 3 meses antes de la aparición de los signos clínicos de la preeclampsia, se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, y disminuye después del parto.
- In vivo, sEng aumenta la permeabilidad vascular e induce hipertensión. En ratas embarazadas potencia los efectos vasculares de sFlt-1 en inducir un estado grave de preeclampsia, incluyendo el desarrollo del síndrome de HELLP y la restricción del crecimiento fetal.
- sEng inhibe la señalización de TGF-beta-1 bloqueando la activación de la eNOS (vasodilatador), lo que sugiere que una señalización de TGF-beta mal regulada puede estar implicada en la patogénesis de la preeclampsia.

INFLAMACIÓN / INFECCIÓN

En la preeclampsia una respuesta inflamatoria excesiva sería causante de la disfunción endotelial. Esta reacción inflamatoria, más exagerada que la que sucede en las gestaciones normales, estaría promovida por el paso a la circulación materna a partir de la placenta isquémica de detritus de trofoblasto.

En estudios realizados utilizando anticuerpos antitrofoblasto se han encontrado cantidades de micropartículas de sincitiotrofoblasto 3 veces mayores en las mujeres con preeclampsia que en las gestantes normales (41 ng/ml frente a 16 ng/ml). Estas micropartículas llevan proteínas anti-angiogénicas como sFlt1 y sEng fuertemente relacionadas al estado preeclámpico.

PREDICCIÓN DE LA PREECLAMPSIA

La capacidad de predecir la preeclampsia es actualmente limitada debido a que

ni el desarrollo de la enfermedad ni su progresión se pueden prevenir en la mayoría de los pacientes, y no existe cura, excepto la finalización del embarazo. Sin embargo, la identificación de mujeres en situaciones de riesgo, el diagnóstico precoz y el manejo oportuno podrían mejorar los resultados maternos y perinatales. Muchos marcadores han sido propuestos para detectar subgrupos de mujeres con elevado riesgo para desarrollar la enfermedad.

1. Niveles de factores angiogénicos en sangre y en orina:

Se ha demostrado que la placenta isquémica aumenta la producción de proteínas anti-angiogénicos (sEng, sFlt-1) y reduce la producción de proteínas proangiogénicas (VEGF, PlGF). Alteraciones en los niveles absolutos de VEGF, PlGF, sFlt-1, y sEng en la sangre y orina materna preceden el inicio clínico de la preeclampsia de varias semanas a meses y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

-Sangre: en una revisión sistemática en que se combinaron los resultados de 34 estudios en que se midieron PlGF, VEGF, sFlt-1, sEng solos o en combinación en el suero de embarazadas antes de la aparición clínica de la preeclampsia, y antes de las 30 semanas de gestación se demostró que las concentraciones de PlGF y VEGF fueron menores en las mujeres que desarrollaron preeclampsia mientras que las concentraciones de sFlt-1 y sEng fue mayor en estas mujeres; Las OR fueron: PlGF 9,0 (IC 95% 5,6 a 14,5), sFlt-1 6,6 (IC 95% 3,1;13,7), sEng 4,2 (IC 95% 2.4;7.2), a las cuales corresponden sensibilidades de 32%, 26% y 18% respectivamente, con un 5% de falsos positivos [7].

- Orina: la eficacia de PlGF urinario para la predicción de la preeclampsia se valoró en un estudio de casos y de controles, que incluía nulíparas sanas con embarazos

simples seguidos desde las 13-21 semanas hasta las 24 horas después del parto [8].

Las principales conclusiones fueron las siguientes:

- Las mujeres que iban a desarrollar preeclampsia tenían menores niveles de PIGF que los controles desde las 25 semanas hasta la aparición de la enfermedad.
- Entre las 21-32 semanas, una concentración de PIGF en el cuartil más bajo (menos de 118 pg / ml) era altamente predictiva del desarrollo de preeclampsia antes de término (OR 22,5, IC95% 7,4; 67,8), pero menos de la enfermedad a término (OR 2,2, IC95% 1.2; 4.3). sEng: a pesar que está presente y elevada en la orina de mujeres que desarrollan preeclampsia precoz, tiene una capacidad diagnóstica limitada solo en determinar la gravedad de la enfermedad y para distinguir entre la preeclampsia y la hipertensión crónica.

-Relación entre los factores angiogénicos en sangre y en orina: un estudio en que se midieron los niveles de los factores angiogénicos en suero y orina en una cohorte de 42 mujeres con preeclampsia y 13 controles sanos han demostrado que: la medición de las relaciones sFlt-1/VEGF (o sFlt-1/PIGF) fue superior en términos diagnósticos a las de los niveles absolutos en la identificación de mujeres con riesgo aumentado de desarrollar preeclampsia [9]. Aunque estas pruebas parecen prometedoras, el papel de estas proteínas en la patogénesis de la preeclampsia y como marcadores de la enfermedad sigue estando en un estado incipiente de investigación.

2. Doppler de las arterias uterinas

El uso del Doppler de las arterias uterinas para la predicción de la preeclampsia ha sido evaluado en una revisión sistemática de 74 estudios que incluyeron a casi 80.000 mujeres con diferentes grados de riesgo para preeclampsia [10].

Los autores concluyeron que el Doppler de las arterias uterinas es más predictivo de preeclampsia cuando se realiza en el segundo trimestre que en el primer trimestre.

- En mujeres con bajo riesgo de desarrollar preeclampsia:

- El riesgo general de preeclampsia se predice mejor con un aumento del IP en el segundo trimestre acompañado por Notch protodiastólico (sensibilidad 23%, especificidad 99%, razón de verosimilitud positiva (RVP) 7,5, razón de verosimilitud negativo (RVN) 0.59).

- El riesgo de preeclampsia severa fue mejor predicho por una elevación en el segundo trimestre de IP (sensibilidad del 78%, una especificidad del 95%, RVP 15,6, RVN 0.23) o Notch protodiastólico bilateral (sensibilidad del 65%, una especificidad del 95%, RVP 13.4, RVN 0.37).

- En mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia:

- El riesgo general de preeclampsia se predice mejor por un aumento del IP en el segundo trimestre acompañado por Notch protodiastólico (sensibilidad 19%, especificidad 99%, RVP 21, RVN 0.82).

- El riesgo de preeclampsia severa fue mejor predicha por elevación en el segundo trimestre de IP (sensibilidad del 80%, una especificidad del 78%, RVP 3.7, RVN 0.26).

La eclampsia se define como la ocurrencia de crisis convulsivas durante el embarazo o puerperio, para la cual no se encuentra otra causa sino el síndrome de

hiperperfusión encefálica (2, 6). Si bien la eclampsia se puede considerar, de acuerdo a la nomenclatura empleada, como el estadio final de la PE, algunos autores refieren que hasta un 20% de las pacientes pueden no presentar el cuadro clínico neurológico premonitorio antes de la crisis convulsiva (1). Es así como se ha cuestionado que la eclampsia sea una etapa terminal de la PE, sino más bien una manifestación más de esta última (1). Un 5 a 20% de las PE hace una eclampsia, complicando a menos del 0,3% de los embarazos, pero pudiendo llegar hasta un 15% en países subdesarrollados (1, 2).

(2). Se estima que la eclampsia es la causa del 10% de las muertes maternas en países desarrollados. La eclampsia tratada tiene una mortalidad de menos del 2% (2, 4), y sin tratamiento de un 7 a 30% (7-9). Más aún, en Latinoamérica, el síndrome hipertensivo del embarazo (PE y eclampsia) es la principal causa de mortalidad. Clásicamente, el 50% de las eclampsia se presenta durante el embarazo, un 25% en el parto y un 25% en el puerperio precoz.^{1, 2,8} Ocasionalmente puede ocurrir antes de las 20 semanas, y en esta circunstancia debe sospecharse un embarazo molar o una degeneración hidrópica placentaria.⁴ Igualmente, puede presentarse pasadas las 48 horas del puerperio, especialmente en algunas etnias africanas, en las cuales hasta un 60% de la eclampsia ocurre en este periodo.¹

El encéfalo es el órgano que más se daña con la HTA. Existen diferentes formas de relación entre la HTA y encéfalo, como se puede ver en la tabla 2.¹⁰ La PE y eclampsia corresponden a lo que se ha llamado clásicamente encefalopatía hipertensiva (EHT). Este fue un término acuñado en 1928 por Oppenheimer y Fishberg, para referirse a episodios de alteración neurológica, relacionados a alzas

de la presión arterial, que revertían al bajarla.¹¹ A comienzos del siglo pasado, Pal, en su tratado sobre crisis vasculares, refería que en el curso de una glomerulonefritis aguda y otras nefritis, podían presentarse episodios de disfunción neurológica, asociados a un alza transitoria de la presión arterial. Posteriormente, Volhard emplea el término de pseudouremia o falsa uremia, para referirse a estos casos, en que el compromiso neurológico no se relacionaba a un aumento de la uremia. La EHT es una emergencia hipertensiva, lo que significa que el aumento súbito de la presión arterial produce daño de órganos, por lo tanto, requiere hospitalización para un tratamiento agresivo de la HTA (14). No existe una cifra de presión arterial para diagnosticarla, sino lo importante es la velocidad y magnitud del alza de la presión arterial en el caso individual. Es así como niños y adultos jóvenes, normotensos, pueden desarrollar una EHT con presiones arteriales de 140/90 mmHg.⁴

Patogenia

Inicialmente se planteó una sobrerregulación de la curva de autorregulación del flujo sanguíneo encefálico. Así, sobrepasado el límite máximo de presión arterial que permite mantener la autorregulación, se produciría una vasoconstricción excesiva, con hipoperfusión del tejido encefálico. Posteriormente, trabajos de investigadores daneses realizados en animales y humanos, y más recientemente, estudios de perfusión encefálica, establecieron que la EHT se debe a una falla o quiebre de la autorregulación.²⁰ Frente a un alza súbita de la presión arterial, la contracción arterial es incapaz de mantenerse, y se dilatan las arterias, con aumento del flujo sanguíneo encefálico.⁴ De los mecanismos que controlan el estado de vasodilatación-vasoconstricción de los vasos encefálicos: metabólico, neurogénico y miogénico,

este último es el más importante en la mantención de la curva de autorregulación del flujo sanguíneo encefálico.¹⁶ El fenómeno de vasodilatación que ocurre en la EHT, no es un fenómeno mecánico pasivo, sino un fenómeno activo secundario a la vasoconstricción extrema de las arteriolas encefálicas, que determinan un ingreso excesivo de calcio a la fibra muscular, lo que a su vez gatilla la activación de canales de potasio, calcio dependiente, produciendo relajación muscular. Este aumento de la presión arterial y vasodilatación, determina un aumento de la presión hidrostática capilar, favoreciendo la salida de líquido al intersticio. Por otra parte, el aumento de la presión arterial va a determinar un aumento de la permeabilidad vascular, principalmente por pinocitosis, sin alteración estructural de la pared, lo que es importante para entender la rápida y total reversibilidad que tiene este cuadro clínico, al bajar la presión arterial.²³ Lo anterior se traduce en edema cerebral vasogénico, que compromete de preferencia la sustancia blanca. En los pocos casos con estudio de autopsia, se ha encontrado edema y necrosis fibrinoide de la pared arterial. Estos son los casos más graves, en que el daño llega a su expresión máxima en la pared vascular, como es la necrosis fibrinoide. Ésta a su vez produce trombosis, con microinfartos y microhemorragias, que pueden llegar a evolucionar a hemorragias extensas.

HELLP

El síndrome HELLP (por las siglas en inglés para "Hemolysis, Elevated liver enzymes and Low Platelets) es una alteración propia del embarazo caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, aumento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia , siendo considerado como una variante grave de presentación de las pacientes que

ingresan por hipertensión inducida por el embarazo (preeclampsia o eclampsia). Este término, acuñado por Weinstein [1] en el año 1982, ha sido objeto de numerosos artículos publicados en la literatura médica. Actualmente se acepta que la hipertensión inducida por el embarazo, la preeclampsia y el síndrome HELLP están relacionados y que sus formas de presentación se superponen.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN

Existen dos sistemas de clasificación del síndrome HELLP. El primero de ellos, desarrollado por Martin et al, en la Universidad de Mississippi, Jackson, propuso el nivel de plaquetas como el índice más fácilmente medible de la gravedad de la enfermedad. Este sistema tiene en cuenta el recuento de estas células para definir tres clases de síndrome HELLP, en cada una de estas debe existir la evidencia de laboratorio de anemia hemolítica microangiopática y alteración de las enzimas hepáticas. El sistema es el siguiente:

- CLASE I: recuento de plaquetas de 50.000/mm³ o menos.
- CLASE II: recuento de plaquetas entre 50.000 – 100.000 /mm³
- CLASE III: recuento de plaquetas entre 100.000 – 150.000/mm³

En cuanto a la presencia de anemia hemolítica microangiopática, se define por LDH de 600 UI/L o más y la alteración de las enzimas hepáticas según estos autores, se establece cuando la AST y la ALT se encuentran en 40 UI/l o más. Siempre deben encontrarse estos dos criterios para poder incluir a las pacientes en alguna de las tres clases ya descritas.

El segundo de los sistemas de clasificación, fue propuesto por Sibai et al [3], conocida como la clasificación de Tenesse. Determina la expresión del síndrome en completo o parcial. De acuerdo a este sistema, se habla de síndrome de HELLP completo cuando presenta LDH DE 600 UI/l o más, recuento de plaquetas menor de 100.000/ μ L y ALT de 70 UI/l o más. Hay síndrome de HELLP parcial o incompleto cuando en los hallazgos de laboratorio, las pacientes presentan una o dos de las alteraciones en la LDH, plaquetas o ALT.

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

La literatura médica reporta que el síndrome HELLP ocurre en cerca de 0.5 a 0.9% de todos los embarazos y en el 10 al 20% de los casos con preeclampsia severa⁷. El 70% se desarrolla antes del parto, entre las semanas 27 y 37 de gestación.^{7, 8} El 10 % ocurre antes de la semana 27 y el 20% más allá de la semana 37. En la serie reportada por Sibai et al, los pacientes con síndrome HELLP fueron significativamente mayores (edad promedio 25 años) a diferencia de las que presentaban únicamente preeclampsia-eclampsia en la que el promedio de edad fue de 19 años⁹. La incidencia de este síndrome fue más alta en la población blanca y entre pacientes multigestas y aunque puede ser variable, su inicio es usualmente rápido^{7,10}. En el período postparto, suele iniciarse en las primeras 48 horas en mujeres que han cursado con proteinuria e hipertensión antes.⁸ Muchas de las mujeres con síndrome HELLP han tenido hipertensión y proteinuria, pero estas pueden estar ausentes en el 10 al 20 % de los casos.¹

Los factores de riesgo para síndrome HELLP difieren de aquellos asociados con preeclampsia El primero generalmente se presenta durante el tercer semestre de la

gestación, aunque bien puede tener lugar a menos de las 27 semanas de gestación en cerca del 11% de las pacientes.⁸

Morbilidad, mortalidad materna y perinatal

La evolución del síndrome HELLP coloca a la gestante en alto riesgo para presentar alta tasa de morbilidad y mortalidad. La morbilidad, reportada en valores que van desde el 12,5% al 65%, se categoriza de acuerdo al órgano más afectado y se estratifica por la extensión de la enfermedad utilizando el sistema de la clasificación de Mississippi.

Es así como, de manera general se ha evidenciado que las complicaciones se observan en casos avanzados del síndrome, es decir, las mujeres con síndrome de HELLP clasificadas como Clase I tiene el riesgo más alto de morbilidad asociada el cual se reduce proporcionalmente en mujeres con las clase 2 y 3 de la enfermedad.

La mortalidad de este síndrome reporta una tasa del 24%. La mayoría de las muertes de pacientes con síndrome HELLP ocurren en aquellas clasificadas como Clase 1 (60%), y la anormalidad neurológica debida a hemorragia cerebral /ECV es el hallazgo más común realizado en autopsias (45%). La demora en el diagnóstico y de consulta por parte de la paciente, se considera es un factor envuelto en la mitad de las muertes.

Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda (IRA) es el deterioro brusco de la función renal que puede ocurrir de horas a días¹ y es una complicación relativamente frecuente en enfermos hospitalizados. La causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en el embarazo es la asociada a la preeclampsia-eclampsia; sin embargo, sólo del 1 al 2%

de las mujeres con estas patologías desarrollan el síndrome de manera completa. Es más frecuente en mujeres con preeclampsia asociada al síndrome de HELLP, en que puede llegar a ser de más del 50%, además de tener una alta mortalidad perinatal. En estas pacientes, el desprendimiento de placenta normoinserta puede ocurrir en cerca del 30%⁴ y la necesidad de diálisis de un 10 a un 50% de los casos.

En los países en vías de desarrollo se ha estimado que la incidencia de IRA en la población obstétrica es de 0.05%, lo que representa un caso entre cada 2,000 a 5,000 embarazos y el 25% de los ingresos a los centros de diálisis.

Por el contrario, en los Estados Unidos (EU) la falla renal aguda en población obstétrica sólo ocurre en 1 caso por cada 15,000 mujeres gestantes. Se ha señalado que en pacientes con IRA la tasa de óbitos es aproximadamente del 38% y un tercio de los nacimientos son pretérmino.^{2, 3}

Los trastornos hipertensivos asociados o inducidos por el embarazo ocurren entre el 6 y el 8% del total de embarazos y en México representan la primera causa de muerte materna.⁵

En nuestro país se ha informado una incidencia de IRA asociada a preeclampsia y eclampsia del 11.8% en 220 mujeres evaluadas, 6.5 y 6% en dos hospitales de tercer nivel en la Ciudad de México⁷ y del 7.1% en un Hospital General.⁸

Edema Agudo Pulmonar

Las causas más frecuentes de muerte en mujeres jóvenes en nuestro medio son trauma, tromboembolismo pulmonar, hemorragia aguda, preeclampsia- eclampsia, sepsis, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca y edema agudo pulmonar. Este síndrome se define como la acumulación de agua en el espacio alveolar e intersticial,

que ocasiona una inadecuada difusión de oxígeno y bióxido de carbono. Particularmente en la paciente embarazada, incrementa el riesgo de morbilidad y consecuentemente de mortalidad. Las causas de edema agudo pulmonar en el embarazo se asocian con el uso de fármacos beta-agonistas, dosis altas de magnesio o por la sobrecarga de líquidos, frecuentemente en el puerperio inmediato.¹ Independientemente del origen, el mecanismo fisiopatológico que origina la acumulación del fluido intrapulmonar es debido al aumento progresivo de la presión intracapilar pulmonar (por arriba de 25 mmHg) y/o disminución de la presión coloidosmótica (igual o menor a 15 mmHg), lo que origina el síndrome de fuga capilar a nivel pulmonar. Inicialmente hay hipertensión venosa capilar, que pone de manifiesto una redistribución de flujo sanguíneo desde las partes basales hacia las apicales, con aumento en el calibre de los vasos pulmonares de predominio en las regiones basales. Este aumento en el flujo y en la presión en los vasos pulmonares genera fuga de líquido intersticial con edema y colapso capilar, mismo que aumenta el cortocircuito intrapulmonar, propicia hipoxemia y facilita la fuga de líquido a nivel alveolar como consecuencia del desequilibrio de las fuerzas de Starling, o por la lesión primaria de tipo inflamatorio, de los diferentes componentes de la membrana alveolocapilar (sin componente cardiogénico).^{2, 7}

Coagulación intravascular diseminada

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un estado patológico en donde se generan grandes cantidades de trombina, por la activación del sistema coagulante.

La consecuencia de ello es una trombosis generalizada.

Por otro lado, estos procesos incontrolados pueden determinar gravísimas hemorragias por el consumo de los factores de la coagulación y la activación del sistema fibrinolítico.

La CID es el síndrome de desfibrilación más frecuente en el área obstétrica-ginecológica

En Ginecología, los estados de CID pertenecen al capítulo más amplio de las complicaciones quirúrgicas y de la patología neoplásica maligna, mientras que en Obstetricia adquieren un carácter más relevante y se asocian casi inevitablemente a las diferentes patologías que complican el embarazo. Los estados morbosos de la gestación que con más frecuencia se asocian a CID comprenden:

- desprendimiento intempestivo de la placenta, normalmente insertada;
- retención prolongada del feto muerto;
- embolismo del líquido amniótico;
- gestosis EPH, síndrome HELLP, preeclampsia, eclampsia;
- estados sépticos, sobre todo complicados con shock endotóxico;
- shock (posthemorrágico, anafiláctico, etc.)¹

La manifestación del cuadro clínico depende considerablemente de la velocidad con que se instaura el trastorno hemostático, aparte de la entidad del fenómeno.

Las formas clínicas agudas suelen observarse en los desprendimientos súbitos de placenta y en el embolismo del líquido amniótico. En el primer caso, la CID es muy grave y se manifiesta de improviso por la asociación de diversos mecanismos patogénicos que se activan simultáneamente: aparición en la circulación de sustancias con efecto tromboplastínico, procedentes de la placenta, activadores de la

fibrinólisis que parten del coágulo retroplacentario, en donde tiene lugar, al mismo tiempo un secuestro de cantidades ingentes de fibrinógeno.¹¹

El hallazgo más común es una hemorragia profunda del útero y de los tejidos limítrofes, lacerados o tratados quirúrgicamente, o la aparición de una hemorragia en las mucosas (hematuria, gingivorragia, epistaxis) o piel (equimosis), a la que se asocia de una manera más o menos evidente otros síntomas sistémicos y propios del órgano afectado por la microtrombosis.¹³

Las manifestaciones hemorrágicas en la forma aguda constituyen la causa principal de mortalidad materna y se corresponden, en el 50% de los casos, con una abrupto placentae⁹

La CID asociada a la retención prolongada del feto muerto se presenta con más frecuencia de forma crónica, con una intensidad leve pero prolongada en el tiempo, si bien puede evolucionar agudamente como consecuencia de la inducción del parto o de las manipulaciones necesarias para evacuar el útero

Las formas crónicas poseen un interés especial en Obstetricia en todos los estados como la gestosis con su amplia gama de manifestaciones (EPH = Edema, Proteinuria, Hipertensión; síndrome HELLP = Hemólisis, Elevación de las Enzimas Hepáticas, Disminución de las Plaquetas (3); preeclampsia, eclampsia).

Se trata de una alteración sistémica especial del embarazo, cuya etiopatogenia, aún discutida, se ha atribuido, de acuerdo con las hipótesis más recientes, a alteraciones placentaria (posiblemente de causa inmunológica) y de la micro circulación materna que se caracteriza por trastornos endoteliales, agregación plaquetaria, espasmos vasculares, depósito de fibrina con la consiguiente aparición de microtrombos y

activación sucesiva o simultánea del sistema fibrinolítico (1). La CID se encuentra compensada en la mayor parte de los casos.

El diagnóstico de CID subclínica es fundamental para el tratamiento de las complicaciones gravídicas teniendo en cuenta la evolución progresiva de la CID, que aumenta notablemente el riesgo materno fetal. La mortalidad perinatal en el síndrome de HELLP entre un 7,7 y 60% y la materna entre un 2 y 24%, alcanzando un valor máximo en el primer día del puerperio.²

El diagnóstico precoz de CID es fundamental y se basa en pruebas sencillas de coagulación, de fácil ejecución y reproducibles. Las más importantes en la práctica son: TP (tiempo de protrombina), TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activada), recuento de plaquetas, niveles de fibrinógeno (FBN), productos de degradación del fibrinógeno/ fibrina (FDP). El diagnóstico se confirma ante el aumento de 'ITPA y FDP y la disminución del fibrinógeno (450 mg/dl) y de las plaquetas (~ 1 5 0x 10⁹/l). Para diagnosticar la CID, basta con que se alteren tres de estos parámetros.

Si la CID se halla «compensada», estas pruebas pueden ser normales o estar discretamente alteradas, en cuyo caso es fundamental medir los niveles de antitrombina 111 (AT 111) que estarán disminuidos (<80 Uld).

Para una valoración más completa del cuadro, se puede determinar además el nivel de a₂-antiplasmina (a₂-AP) que disminuye (<70-75 Uld), incluso en el caso de CID compensada.

OBJETIVOS

General

- ∞ Describir cuales fueron las principales complicaciones mayores de la preeclampsia severa en diferentes grupos etarios en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, en un periodo comprendido de febrero de 2012 a febrero de 2013

Particular

- ∞ Establecer la incidencia de preeclampsia severa
- ∞ Establecer las complicaciones mayores de la preeclampsia por grupos etarios
- ∞ Describir la estancia hospitalaria y en la unidad de cuidados intensivos
- ∞ Establecer la principal vía de interrupción del embarazo

HIPÓTESIS

- ∞ Es la adolescencia el principal factor de riesgo para desarrollar complicaciones mayores de la preeclampsia severa en comparación con otros grupos etarios.
- ∞ Es la vía abdominal la principal vía de interrupción del embarazo en todas las pacientes con preeclampsia severa

JUSTIFICACIÓN

- El síndrome de la preeclampsia es un problema médico de gran importancia debido a su importante morbilidad y mortalidad materna y perinatal a nivel mundial. La preeclampsia explica el 40-80% de las muertes maternas, estimándose un total de 50,000 por año. En México, representa el 30% de los casos y es la principal causa de muerte materna.
- Existe un incremento en la incidencia así como en las cifras de morbi-mortalidad materno-infantil secundarias a preeclampsia por lo cual decidimos estudiar su comportamiento en este hospital.
- No se cuenta con estadística reciente acerca de las complicaciones de este padecimiento.
- En este hospital no existe un trabajo de estadística acerca de las complicaciones de la preeclampsia en adolescentes

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se observaron pacientes ingresadas con diagnóstico de preeclampsia severa en el Hospital Integral del Estado de Sonora, en un periodo comprendido entre febrero de 2012 y abril de 2013.

Criterios de inclusión:

- Toda paciente con diagnóstico de preeclampsia severa
- Toda paciente con embarazo mayor a 20 semanas con diagnóstico de Preeclampsia severa
- Laboratorios indispensables: BH, perfil toxémico, EGO y/o proteínas en orina de 24 hrs.

Criterios de exclusión:

- Toda paciente con embarazo mayor a 20 semanas con diagnóstico de Preeclampsia que además presente alguna otra patología.
- Toda paciente que presente interrupción del embarazo por alguna otra indicación que no sea Preeclampsia

Variables dependientes:

- Edad materna
- Vía de nacimiento
- Tipo de complicación
- Edad gestacional
- Estancia intrahospitalaria
- Estancia en UTI

Variables independientes:

∞ Paridad

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora de la Secretaría de Salud de la ciudad de Hermosillo, se realizó un estudio retrospectivo transversal descriptivo durante un año, con el propósito de describir las características epidemiológicas de las pacientes afectadas por enfermedad hipertensiva aguda del embarazo en su forma de preeclampsia severa. También establecer las principales causas de morbimortalidad en este grupo de pacientes.

Se incluyeron en el estudio todas las pacientes ingresadas al hospital con diagnóstico de preeclampsia severa en un periodo comprendido de febrero de 2012 a febrero de 2013. Para la realización del estudio, el protocolo contó con la aprobación de dirección de enseñanza del hospital.

Las pacientes que se incluyeron en este estudio fueron seleccionadas de acuerdo a los criterios clínicos y bioquímicos según el lineamiento técnico de la Secretaría de Salud como diagnóstico para Preeclampsia severa y se excluyeron aquellas que no tuvieron cifras diagnósticas o con diagnóstico de alguna otra patología crónica.

En el servicio de urgencias se calcula edad gestacional en base a la fecha de última menstruación, y en caso de desconocer la fecha se toma en cuenta los ultrasonidos obstétricos con los que contaban las pacientes, Se realiza exploración física, en la que se incluye presión arterial, fondo uterino, frecuencia cardiaca fetal y reflejos de estiramiento muscular. Se solicita biometría hemática, perfil toxemico, examen general de orina y/o proteínas en orina de 24 horas

La edad materna se clasifica por rangos de edad en tres categorías menores de 19, de 20 a 34 años y de 35 o más.

El criterio de inclusión fue: todas las pacientes con embarazo mayor de 20 semanas o en puerperio en quienes se haya realizado el diagnóstico de preeclampsia severa. Pacientes con antecedentes de hipertensión arterial crónica y tengan estudios mínimos de laboratorio. Se excluyeron todas las pacientes que no reunían los criterios de inclusión ya descritos. Para recolectar la información se realizó un formulario para la recolección de datos, en donde se captó la información obtenida de los expedientes. Este formulario se elaboró con un conjunto de variables de acuerdo con los objetivos del estudio. Se probó la funcionalidad del formulario en 10 expedientes en base a los resultados se hicieron correcciones a la estructura del mismo. Una que se obtuvo el formulario definitivo, se aplicó a la población de pacientes escogidas como participantes.

Se atendieron 8589 partos en el hospital durante el periodo de estudio y 106 pacientes se diagnosticaron como preeclampsia severa, pero se excluyeron 19 expedientes por no reunir los criterios establecidos; quedaron un total de 87 expedientes a los cuales se les aplicó el formulario definitivo por los investigadores, esto con el propósito de evitar criterios diferentes en cuanto a la captura de la información.

Se procedió posteriormente a la elaboración de una matriz de datos en donde se vaciaron las variables previamente codificadas y se capturó la información en

computadora en el programa de Excel, efectuándose un análisis estadístico en este programa. El estudio estadístico se llevó a cabo mediante la obtención de frecuencias simples de cada variable, distribución porcentual, aplicación de medidas de tendencia central, tales como promedio, media

RESULTADOS

Estudio retrospectivo que comprende un periodo de febrero de 2012 a febrero de 2013, en donde se ingresaron un total de 106 pacientes, en el que sólo se ingresaron 87 por contar con todos los criterios de inclusión.

Durante el periodo de estudio se registraron 8589 nacimientos en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, de los cuales el 34 % de estos corresponden a adolescentes menores de 19 años, el cual es el grupo principal de estudio.

Grupos	Eventos obstétricos	Porcentaje
< 19 años	2935	34%
>19 años	5654	66%

Tabla 1. Eventos obstétricos en adolescentes menores de 19 años

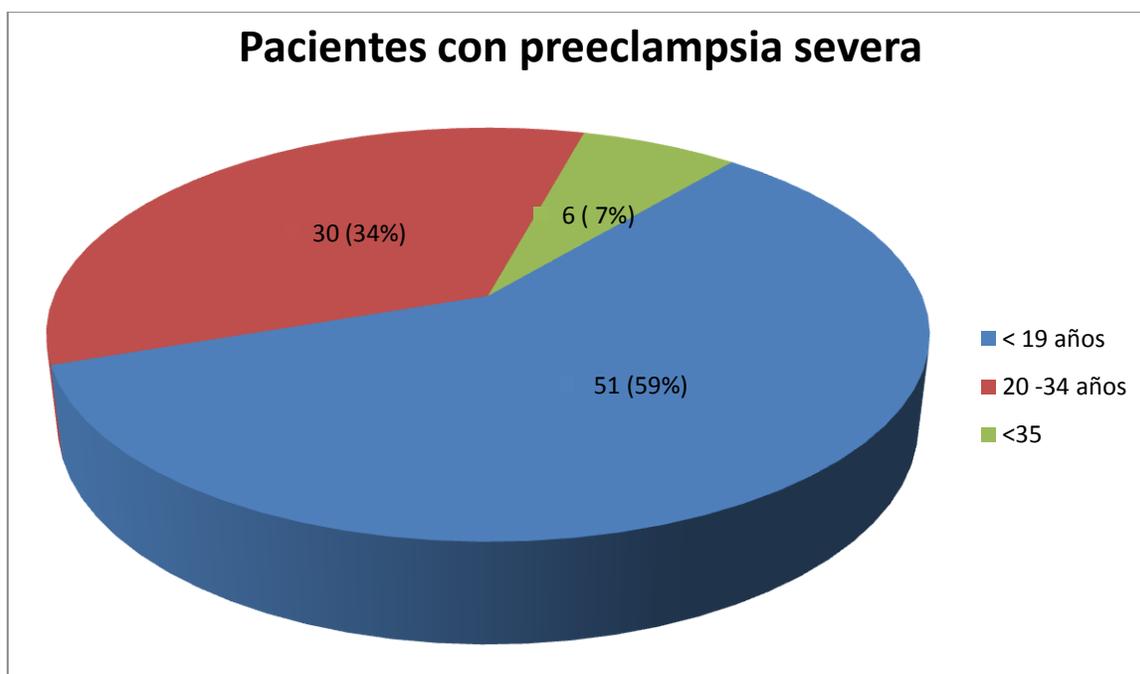


Grafica 1 total de eventos obstétricos registrados de febrero de 2012 a febrero 2013 y porcentaje de eventos en adolescentes

Del total de pacientes ingresadas se dividen en tres grupos, el grupo A, aquellas tratadas menores de 19 años, y el grupo B mayores de 19 años y hasta 34 años y grupo C de 35 y mas años. En el grupo A se ingresaron un total de 51 pacientes, en el grupo B 30 pacientes y en el grupo C 6 pacientes, como se puede observar el grupo A es el grupo de mayor incidencia de preeclampsia

Edad	Grupos	Porcentaje%
< 19	51	59 %
20-34	30	34%
>35	6	7%
Total	87	100

Tabla 2. Distribucion de preeclampsia severa por grupos etarios



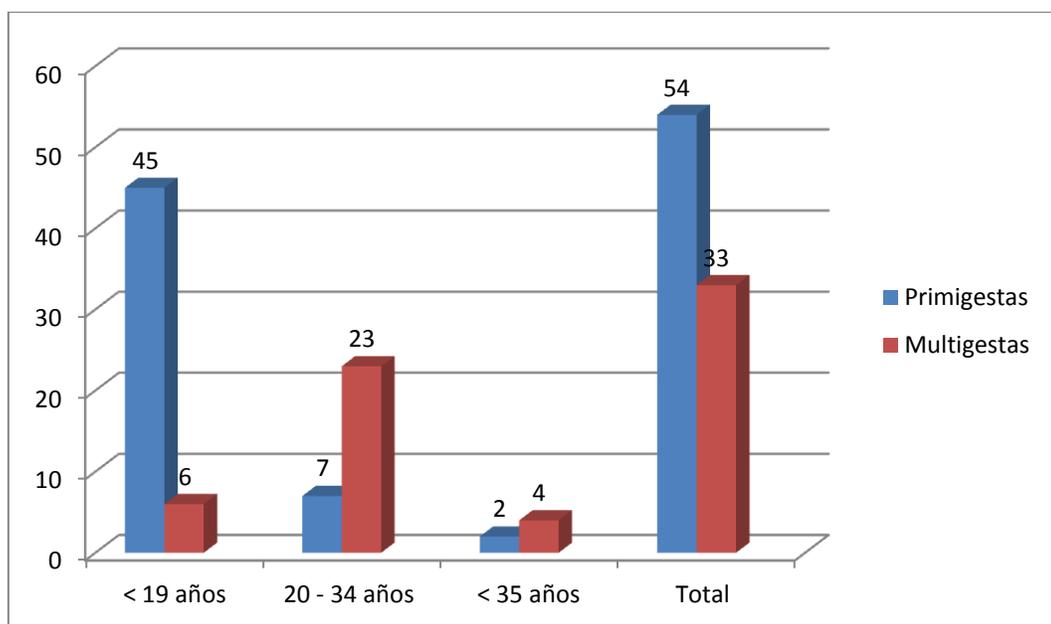
Grafica 2. Distribución porcentual de preeclampsia severa por grupos etarios

La preeclampsia se presentó en las multigestas en 33 pacientes 38%, y en primigestas en 54 casos 62% con lo cual coincidiendo con la literatura se presenta más frecuentemente en primigestas.

En la grafica 4 y tabla 4 podemos observar que la preeclampsia severa se encontró con más frecuencia en las primigestas del grupo A con un total de 45 casos 52% de preeclampsia, en el segundo grupo de multigestas 23 casos 27% y en el tercer grupo de multigestas 6 casos 7%.

Grupo	Primigestas	Multigestas	Total
A	45	6	51
B	7	23	30
C	2	4	6
Total	54	33	87

Tabla 4. Distribución de preeclampsia por grupos y gestaciones.

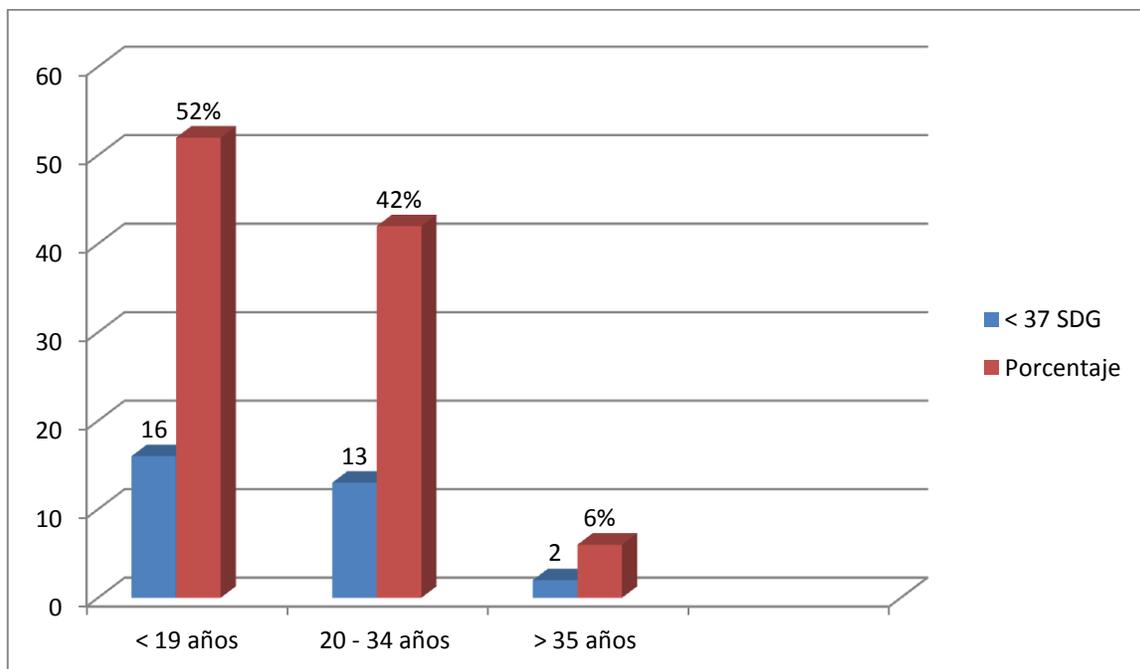


Grafica 4. Distribución de pacientes por gestaciones.

En lo que concierne a productos pre término encontramos que el 36 % de total de pacientes con preeclampsia presento productos menores a 37 semanas. De los 31 pacientes que presentaron preeclampsia vemos que existe una mayor proporción en la menores de 19 años con un total de 16 casos lo cual corresponde al 52%, en el segundo grupo con un total de 13 pacientes 42%, y en el grupo de mayores de 35 años un 6 %. Ver grafica 5 y tabla 5

Grupo	< 37 SDG	Porcentaje
<19 años	16	52%
20-35 años	13	42%
>35 años	2	6%
	31	100 %

Tabla 4. Distribución de productos menores de 37 semanas por grupos etarios



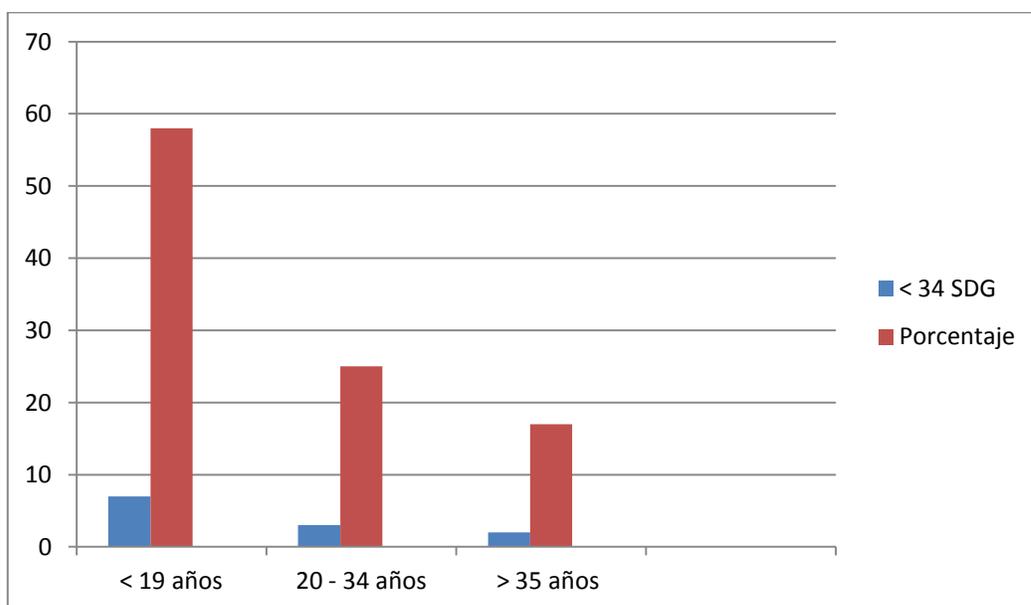
Grafica 5. Distribución de productos menores a 37 semanas

En grupo de productos pretérmino menores de 37 semanas de gestación fue de 31 casos.

Fuerón menores de 34 semanas 12 casos 39%, de los cuales se presentaron en adolescentes 7 casos 58%, en el grupo de 20-34 años solo 3 casos 25%, en el grupo de mayores de 35 años 2 casos 17%. Grafica y tabla 5

Grupos	Menores de 34 SDG	Porcentaje
< 19 años	7	58%
20 – 34 años	3	25%
>35 años	2	17%
Total	12	100%

Tabla. 5 Productos menores a 34 semanas por grupos etarios



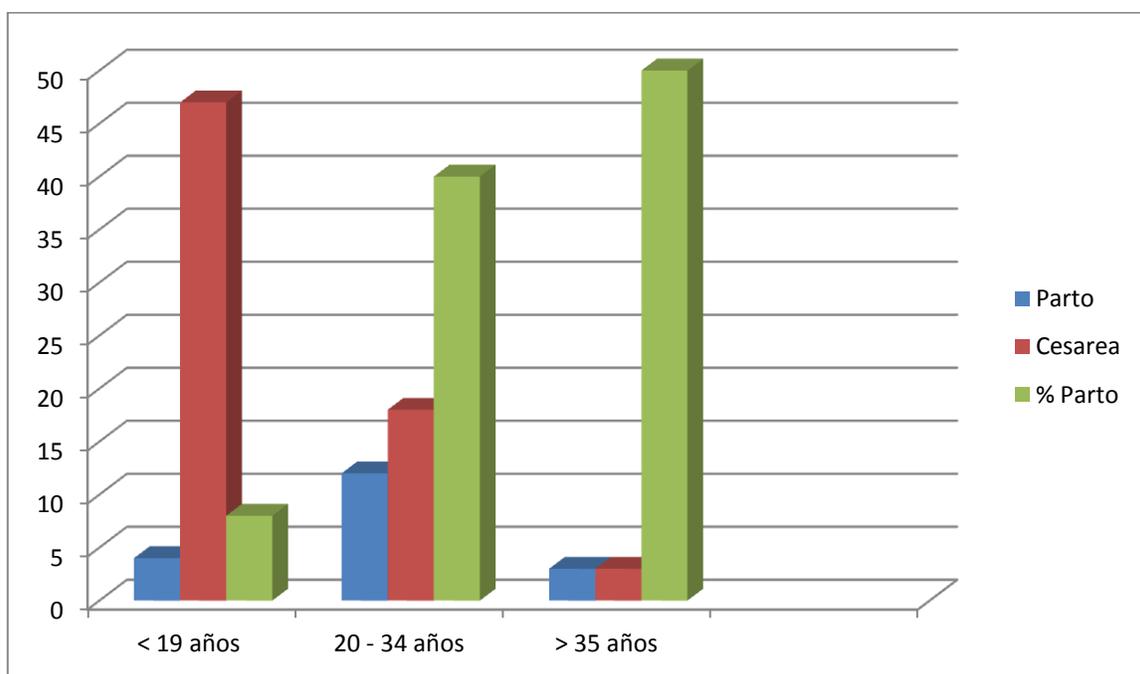
Grafica 6. Productos menores de 34 semanas por grupos etarios

En la siguiente grafica vemos que de encontraron 87 eventos obstétricos con diagnostico de preeclampsia severa, de los cuales se encontró que la principal vía de interrupción del embarazo fue la vía abdominal con un total de 68 cesáreas 78%,

y partos 19 casos 22%. En el grupo de menores de 19 años la vía de resolución vaginal se presento en 4 de las 51 pacientes, en el grupo de 20-34 años la interrupción vía vaginal se presento en 12 casos 40%. En el grupo de mayores de 35 años el 50 % fue vía abdominal. Ver grafica y tabla 7

Grupo	Parto	Cesárea	% Parto
< 19 años	4	47	10%
20 – 34 años	12	18	40%
>35 años	3	3	50%
	19	68	100%

Tabla 7. Vía de interrupción del embarazo



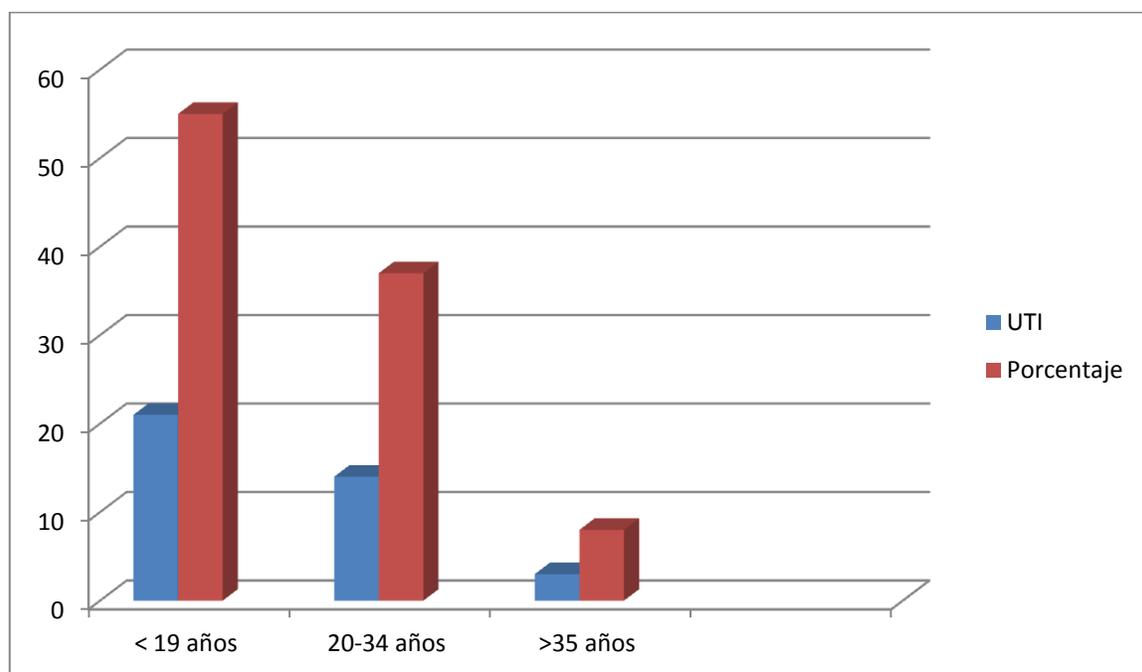
Grafica 7. Vía de interrupción del embarazo

En la siguiente tabla y grafica podemos observar la distribución de pacientes que requirieron estancia en la unidad de cuidados intermedios , siendo el grupo de menores de 19 años el grupo más afectado con 21 pacientes lo que corresponde al 55% , el grupo de 20 a 34 años 14 pacientes 37 % y el grupo de mayores de 35

años con solo 8 %, cabe mencionar que el promedio de días de estancia en la unidad de cuidados intermedios fue de 3.4 días, con un promedio de estancia intrahospitalaria de 6 a 7 días.

Grupos	UTI	Porcentaje
< 19 años	21	55 %
20 – 34 años	14	37%
>35 años	3	8%
	38	100%

Tabla 8. Pacientes ingresadas a la unidad de cuidados intermedios

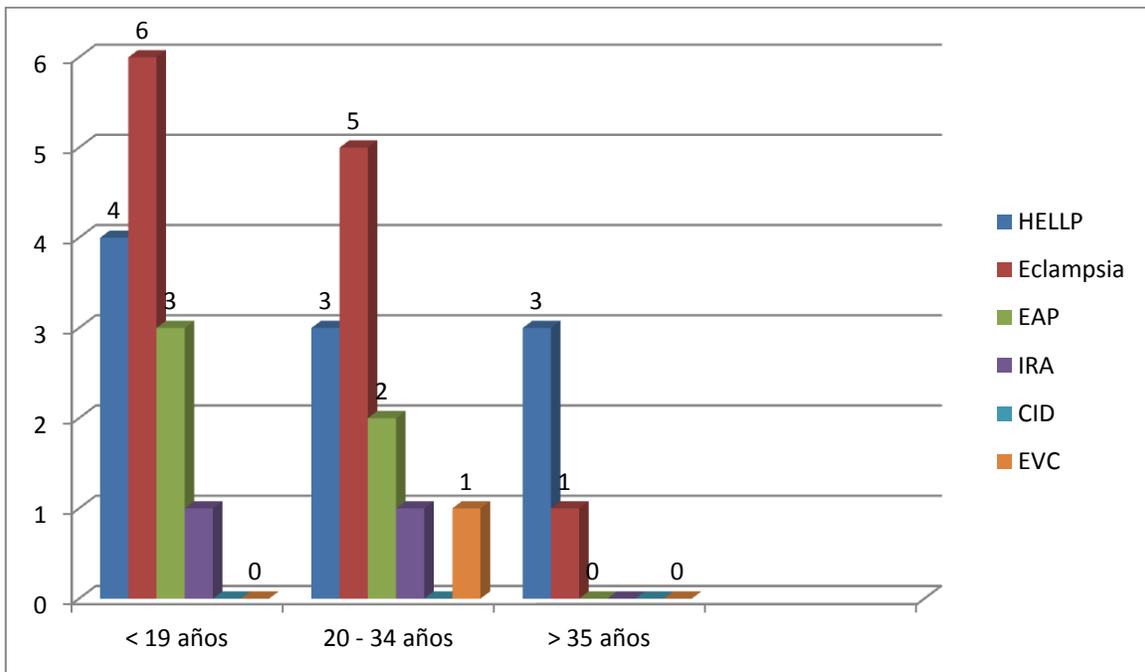


Grafica 8. Pacientes ingresados a la unidad de cuidados intermedios

En la siguiente tabla se describe las principales complicaciones mayores de la preeclampsia encontrando que la principal complicación es la eclampsia la cual se presento en 12 pacientes 14% siendo el grupo más afectado el de menores de 19 años con 6 que corresponde al 50 % del total de pacientes con eclampsia y posteriormente le sigue el grupo de 20-34 años con 5 pacientes 42%, siendo el grupo

menos afectado el de mayores de 35 años, la segunda complicación más frecuente fue el síndrome de HELLP con un total de 11 pacientes 13% siendo nuevamente el grupo de menores de 19 años el más afectado con un total de 4 pacientes 37%, en los dos grupos restantes se encontraron 3 casos 27% en cada grupo, posteriormente se presentó el edema agudo pulmonar en 5 pacientes 6% con 3 pacientes menores de 19 años (60% y 2 pacientes en el grupo de 20-34 años 40%, no se presentó ningún caso en el grupo de mayores de 35 años, posteriormente la insuficiencia renal la cual se presentó en solo 2 pacientes 2%, presentándose solo un caso en el grupo de menores de 19 años y uno en el de 20-34 años. Solo se registro un caso de evento vascular cerebral 1% que corresponde al grupo de 20-34 años, no se registro ningún caso de coagulación intravascular diseminada o muertes en este periodo.

Grupos	HELLP	Eclampsia	EAP	IRA	CID	EVC
< 19 años	4	6	3	1	0	0
20 – 34 años	3	5	2	1	0	1
>35 años	3	1	0	0	0	0
	10	12	5	2	0	1



Grafica 9. Complicaciones mayores de la preeclampsia

DISCUSIÓN

Es una enfermedad característica y propia del embarazo de la que se pueden tratar los síntomas, pero sólo se cura con la finalización del mismo y si no se trata adecuadamente puede ser causa de graves complicaciones tanto para la mujer embarazada como para el feto

En la gestante, puede complicarse evolucionando a una eclampsia, o puede manifestarse

con el grave cuadro de Síndrome HELLP, pero también en forma de hemorragias cerebrales, edema agudo de pulmón, insuficiencia renal, CID, etc. que explican que sea una de las cuatro grandes causas de mortalidad materna incluso en países desarrollados.

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad materna y perinatal en el mundo; en particular, la preeclampsia ocasiona 50 000 muertes maternas al año. Una mujer muere cada siete minutos por preeclampsia, según datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud.^{1,2} En México y Latinoamérica constituye la principal causa de muerte.¹⁻³ La preeclampsia es un padecimiento multisistémico heterogéneo en el que la presentación clínica puede ser insidiosa o fulminante.⁴ Cuando se presenta antes de las 32 semanas, tiende a ser más agresiva, pues se asocia con una

mortalidad materna 20 veces mayor, en comparación con la que se presenta al término de la gestación (≥ 37 semanas).⁵

.El presente estudio intenta establecer a la adolescente como un factor de riesgo importante para desarrollar complicaciones de la preeclampsia severa en comparación con otros grupos etarios.

Así como describir la incidencia de estas complicaciones en comparación con lo reportado en la literatura.

En este observamos en comparación que un tercio de la población atendida en el Hospital son adolescentes menores de 19 años, y este grupo etario en particular presenta el mayor número tanto de incidencia como de complicaciones de la preeclampsia severa.

Encontramos que en este estudio la incidencia total de la preeclampsia severa en adolescentes es del 2 % lo cual coincide con lo reportado en la literatura. La UNAM público en el 2005 La preeclampsia se encuentra en el 55 % de los casos en pacientes de 15 a 20 años y se presenta en primigestas en el 51% de los casos¹. En el Hospital integral del la Mujer del Estado de Sonora encontramos un incidencia del 58 % en menores de 19 años, y el 62 % en primigestas. Balestena Sánchez reporta una interrupción del embarazo vía abdominal de hasta el 70% ². En el hospital fue del 78% siendo el grupo de menores de 19 años donde se encontró que solo el 10% de estas pacientes tuvo oportunidad de parto vía vaginal.

Según lo reportado en la literatura el 18 % de los casos son productos menores a 36 semanas, siendo en el Hospital del 35 %, y el 13 % corresponde a productos menores de 34 semanas.

Dentro de las complicaciones maternas se encuentra la eclampsia en hasta el 23 %, donde en nuestro hospital fue del 13 %. La incidencia de síndrome de HELLP se presenta en el 2-20% de los casos, siendo en el hospital del 11 %, En los países en vías de desarrollo se ha estimado que la incidencia de IRA en la población obstétrica es de 0.05%, lo que representa un caso entre cada 2,000 a 5,000 embarazos ⁵ en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora fue del 0.2 %

CONCLUSIONES

- ∞ Un tercio de la población obstétrica que recibe servicio médico en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora lo cual refleja la falta de información y educación sexual en medios de educación básica, siendo estos una institución de oportunidad para orientar a los adolescentes sobre la sexualidad y las opciones anticonceptivas con las que cuentan

- ∞ La adolescencia es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la preeclampsia severa así como para desarrollar sus complicaciones en comparación con grupos de edad mayores.

- ∞ La principal vía de interrupción fue la abdominal la cual no coincide con lo reportado en la literatura, ya que solo se interrumpió vía vaginal el 10% de los eventos obstétricos en adolescentes sin embargo probablemente es la razón por la cual se encontró que las complicaciones son menores a la reportada por la literatura ya que la interrupción del embarazo es a corto plazo.

- ∞ Actualmente no existen suficientes estudios que demuestren que la adolescencia es el factor más importante tanto para desarrollar la preeclampsia tanto como para sus complicaciones.

ANEXOS

Anexo 1: Hoja de recolección de datos



HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA INSTITUTO DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA MEDICA



PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- NOMBRE: _____
- NO. FOLIO: _____ EDAD: _____
- G: _____ P: _____ A: _____ C: _____ SDG: _____
- INGRESO A UTI _____ DIAS DE ESTANCIA EN UTI _____
- DIAS HOPITALIZACION _____
- INTERRUPCION ABDOMINAL _____
- ECLAMPSIA _____
- SINDROME DE HELLP _____
- EDEMA AGUDO PULMONAR _____
- INSUFICIENCIA RENAL AGUDA _____
- COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA _____
- ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL _____
- MUERTE _____
- Todos los datos y diagnósticos serán tomados del expediente clínico

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Eulalia Sánchez Sarabia, Julio Gómez Díaz, Víctor Morales García, Preeclampsia severa, eclampsia, síndrome de HELLP, comportamiento clínico Rev. Fac Med UNAM.2005;48(4) 145-150
- 2) Balestena Sanchez J. Comportamiento de la preeclampsia grave revista cubana de ginecoobstetrica. 2001:226-232
- 3) Villanueva Egan L A, Collado Peña S Conceptos actuales sobre la preeclampsia-eclapsia. Revista facultad de Medicina UNAM 2007: 57-61
- 4) *Pacheco J. Preeclampsia / eclampsia: challenge for obstetrician-Gynecologist. 2006: 100-111*
- 5) Nicola J. Robinsona, J. Minchella, E. Myersa, A potential role for free fatty acids in the pathogenesis of preeclampsia, Journal of Hypertension. 2009; 27(6): 1293-1310
- 6) Dinesh M. Shah Preeclampsia: new insights Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2007;16:213–220
- 7) Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I,. Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. Gynecol Obstet Invest 2005;59: 113-8
- 8) Orozco-Méndez, Hernández-Pacheco, Estrada-Altamirano. Incidencia y evolución de insuficiencia renal aguda en mujeres con preeclampsia severa y

- eclampsia en una Unidad de Cuidados Intensivos, *Perinatol Reprod Hum* 2011; 25 (2): 67-73
- 9) E. Frias Jr.a and Michael A. Belfort. Post Magpie: how should we be managing severe preeclampsia? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2003; 15:489–495
- 10) Deering SH, Seiken GL. Acute renal failure. In: Dildy GA, Belfort MA, editors. *Critical care obstetrics*. 4th Ed. USA: Blackwell Science. 2004; 691: 372-7.
- 11) Hernández JA. Insuficiencia renal aguda. En: Hernández JA, Estrada A. *Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en el embarazo*. México: Pardo. 2007; 351-2.
- 12) Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric Intensive Care Unit. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 253-6
- 13) *Detección y diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo*. México: Secretaría de Salud. 2010
- 14) Briones JC, Díaz de León M, Gómez E, Ávila F, Salazar D, Morales G et al. Insuficiencia renal aguda en la preeclampsia/eclampsia. *Nefrol Mex* 1999; 20: 69-72
- 15) Hernández JA, Estrada A, Brito B, Vila S, Juárez S. Comparación del pronóstico y evolución de la preeclampsia severa/ eclampsia: Revisión de los protocolos de tratamiento en dos instituciones mexicanas de tercer nivel. *Rev Asoc Mex Med Crít y Ter Int* 2007; 21: 170-8.

- 16) Barton JR, Sibai BM: Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol* 2004, 31:807-33.
- 17) Aagard K, Belfort M. Eclampsia: Morbidity, mortality, and management. *Clin Obstet Gynecol*. 2005; 48: 12-23.
- 18) Becker K. Hypertensive encephalopathy, eclampsia, and reversible posterior leucoencephalopathy. *Critical Care Neurology. Continuum*. 2006: 30-45.
- 19) Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183;s1-22.
- 20) ACOG Practice Bulletin nº 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2002;77:67-75.
- 21) Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365:785-99.
- 22) Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130-137.
- 23) Donoso E. Mortalidad maternal en Chile, 2000-2004. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:246-51.
- 24) Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:193.
- 25) Illekis JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia--a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci* 2007; 14:508.