



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
HOSPITAL DE LA MUJER

TESIS

RELACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE LACTATO CON PRESENCIA Y SEVERIDAD
DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

ANA KAREN RESÉNDIZ OLASCOAGA

ASESOR DE TESIS

M^a DEL ROCÍO SANTÍN CAMPUZANO

MORELIA, MICHOACÁN. 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

**DRA. DIANA CELIA CARPIO RÍO
SECRETARIO DE SALUD**

**DR. JOSÉ MANUEL ERNESTO MURILLO
JEFE DE ENSEÑANZA ESTATAL**

**DRA. M^a SOLEDAD CASTRO GARCÍA
DIRECTORA DEL HOSPITAL DE LA MUJER**

**DRA. JULIA ISABEL LOPEZ BENÍTEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. ALEJANDRO MUÑOZLEDO VARGAS
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**DRA. M^a DEL ROCÍO SANTÍN CAMPUZANO
PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**Este trabajo se realizó en las aulas del Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud de
Michoacán en la ciudad de Morelia, Michoacán México.**

**DRA. M^a DEL ROCÍO SANTÍN CAMPUZANO
ASESOR DE TESIS**

**DR. VICTOR LLANOS ARRIAGA
LIC. HILDA CEDEÑO DURÁN
ASESORES METODOLÓGICOS Y ESTADÍSTICOS**

AGRADECIMIENTOS

No lograría en estas líneas agradecer a todos los que me han acompañado en este camino, pues la culminación de la especialidad es fruto del esfuerzo de toda una vida rodeada de muchas personas que me han brindado su amor y sus conocimientos.

- A mis padres. Mamá, por luchar cada segundo para poder estar juntas, por poner todo tu esfuerzo y corazón en impulsarme a nuevos y mejores caminos y por ser siempre la fuente del amor más grande y puro que puede existir. Papá, por enseñarme siempre a dar lo máximo, a entregarlo todo, por ser la inquebrantable base de mi familia y por ser el ejemplo perfecto de tu consejo de todas las mañanas: ¡Échale ganas!
- Héctor, por cruzar un océano para poder compartir una vida y un futuro juntos. Por acompañarme en cada momento de esta aventura, desde el primer y angustioso día y hasta su feliz final. Por ser siempre el caballero que me ofreció su mano en los malos momentos y sus brazos en los buenos. Por recordar siempre que solo somos hombres.
- A mis hermanos, Manuel, Ximena y Gabriela. Porque aunque para mí siempre serán mis niños, me hace inmensamente feliz crecer con ustedes y llegar a este punto como siempre, juntos. Me llena de orgullo verlos tan grandes, alcanzando sus metas y sobre todo ver las increíbles personas que son, definitivamente, mis favoritas del mundo. Especialmente gracias por sus colaboraciones a esta tesis, no solo son los mejores hermanos del mundo, también son un excelente equipo de trabajo.
- A la Dra. Rocío Santín, por confiar en mí desde el primer, bueno, segundo momento de llegar al hospital y contra todas las expectativas. Por alentarme siempre a desarrollar habilidades y conocimientos. Por tener siempre paciencia ante mis momentos de estrés y de rebeldía. Por ser una guía firme y un apoyo caluroso durante toda la residencia.
- A mis compañeros, mis hermanos. Yuri, por enseñarnos que los corazones más nobles se encuentran tras las más duras corazas. Xavi, por mantener siempre la serenidad y el buen humor ante cualquier situación. Sandra, por demostrarnos que se puede con todo y crecer en cada aspecto de la vida y Fer, por mostrarnos cómo se puede perseverar y levantarse siempre ante todo. Como compañeros de tripulación son lo más exótico, diverso, extraño, divertido, bizarro y lo mejor que se podría desear.
- A los adscritos, por compartir conmigo su tiempo, sus experiencias y sus conocimientos.
- A los residentes de mayores y menores grados. Por estimular a la competencia y con ella al estudio y la superación. Y por ser al mismo tiempo una nueva familia, con todos sus problemas y también su cariño.
- Y sobre todo, a las pacientes. Por poner sus vidas, sus cuerpos y su salud en nuestras manos. Por ser ellas la mayor fuente de conocimiento y experiencia. Por ser ellas las que nos han convertido en especialistas.

I. ÍNDICE

I. ÍNDICE	5
INDICE DE GRÁFICOS	6
II. RESUMEN	7
III. ABSTRACT	8
IV. ABREVIATURAS	9
V. GLOSARIO	10
VI. INTRODUCCIÓN	12
VII. ANTECEDENTES	14
Desarrollo placentario e inmunología de la interfase materno-fetal	18
Factores angiogénicos y antiangiogénicos	19
Hipoxia y metabolismo anaerobio	20
VIII. JUSTIFICACIÓN	24
IX. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
X. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	26
XI. HIPÓTESIS	26
XII. OBJETIVO GENERAL	27
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
XIII. MATERIAL Y MÉTODOS	28
XIV. CRITERIOS DE SELECCIÓN	28
XV. Descripción de variables	29
XVI. Metodología	31
XVII. Análisis estadístico	32
XVIII. Consideraciones éticas	32
XIX. Resultados	33
Prueba T de Student	35
Lactato pacientes sanas vs preeclampsia	35
Correlación Lactato – Diagnóstico	36
Correlación lactato – marcadores de severidad	38
XX. Discusión	44
XXI Conclusiones	45

XXII. Limitaciones	46
XXIII. Referencias bibliográficas	47

INDICE DE GRÁFICOS

ILUSTRACIÓN 1. SFLT-1 Y DAÑO ENDOTELIAL. (AGUILAR, 2016)	20
ILUSTRACIÓN 2. CADENA DE TRANSPORTE DE ELECTRONES. (NELSON, 2015)	22
ILUSTRACIÓN 3. METABOLISMO DEL LACTATO. (NELSON, 2015)	22
TABLA 1. MEDIDAS DESCRIPTIVAS SANAS Y ENFERMAS	33
TABLA 2. PRUEBA T PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES	35
TABLA 3. CODIFICACIÓN DE GRADO DE SEVERIDAD	36
TABLA 4 CORRELACIÓN DE PEARSON LACTATO - DIAGNÓSTICO	41
TABLA 5 CORRELACIÓN DE PERSON (R Y R ²)	42
TABLA 6 CORRELACIÓN LACTATO - MARCADORES DE SEVERIDAD	43
GRÁFICA 1. DIAGNÓSTICOS EN GRUPO 2	33
GRÁFICA 2. DISTRIBUCIÓN LACTATO SANAS Y ENFERMAS	34
GRÁFICA 3. LACTATO NORMAL Y PATOLÓGICO	34
GRÁFICA 4. RELACIÓN LACTATO – DIAGNÓSTICO	36
GRÁFICA 5. RELACIÓN LACTATO DIAGNÓSTICO.	37
GRÁFICA 6. DHL EN PACIENTES ENFERMAS	38
GRÁFICA 7. ALT EN PACIENTES ENFERMAS	39
GRÁFICA 8. AST EN PACIENTES ENFERMAS	39
GRÁFICA 9. ÁC ÚRICO EN PACIENTES ENFERMAS	40
GRÁFICA 10. CREATININA EN PACIENTES ENFERMAS	40
GRÁFICA 11. PLAQUETAS EN PACIENTES ENFERMAS	41

II. RESUMEN

Objetivo: Determinar si existe diferencia entre los niveles séricos de lactato en pacientes con preeclampsia frente a controles sanos. De ser así, determinar si existe una relación entre lactato y la gravedad de la enfermedad.

Material y Métodos: Se formaron dos grupos de pacientes, sanas vs preeclampsia. Se midió el lactato sérico de ambos grupos en gasometría arterial y se comparó la media de los resultados con el método de T de Student. El grupo de enfermas se subdividió en grupos según la presencia de datos de severidad, siguiendo los criterios de la ACOG. Los niveles de lactato se relacionaron con los distintos grupos por el método de correlación de Pearson.

Resultados: Se encontró que los niveles de lactato son diferentes para pacientes sanas y enfermas, con una $p < 0.05$, Se estableció además la relación entre lactato sérico y severidad de la enfermedad, encontrando una correlación positiva considerable.

Conclusiones: Se encontró que los niveles de lactato son más elevados en pacientes con preeclampsia que en pacientes embarazadas sanas. Además, se encontró que el lactato aumenta en sangre conforme aumenta la severidad de la enfermedad, lo que puede posicionarse al lactato como criterio diagnóstico. Por la fisiopatología de la enfermedad, puede posicionarse como un metabolito capaz de predecir la aparición de la enfermedad antes de las manifestaciones clínicas de la misma, permitiendo establecer medidas profilácticas que mejoren el pronóstico del binomio.

Palabras clave: Lactato, Preeclampsia, Hipertensión gestacional

III. ABSTRACT

Objectives: To determine if there is a difference between serum lactate levels in patients with preeclampsia versus healthy controls. If so, determine if there is a relationship between lactate and the severity of the disease.

Material and Methodes: Two groups of patients were formed, healthy vs. preeclampsia. The serum lacatate of both groups was measured in arterial blood sample and the mean of the results was compared with the Student's T method. The group of patients was subdivided into groups according to the presence of data of severity, following the criteria of the ACOG. The lactate levels were related to the different groups by Pearson's correlation method.

Results: It was found that lactate levels are different for healthy and sick patients, with $p < 0.05$. The relationship between serum lactate and severity of the disease was also established, finding a considerable positive correlation.

Conclusion: It was found that lactate levels are higher in patients with preeclampsia than in healthy pregnant patients. In addition, it was found that lactate increases in blood as the severity of the disease increases, which may favor lacatate as a diagnostic criteria. Due to the pathophysiology of the disease, it can be positioned as a metabolite capable of predicting the onset of the disease before the clinical manifestations thereof, allowing the establishment of prophylactic measures that improve the prognosis of the binomial.

Key words: Lactate, Preeclampsia, Gestacional hypertension.

IV. ABREVIATURAS

ACOG: *American College of Obstetricians and Gynecologists.* Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos

ADN: Ácido Desoxiribonucleico

ADP: Adenosin Difosfato

ALT: Alanino Amino Transferasa

ARN: Ácido Ribonucleico

AST: Aspartato Amino Transferasa

ATP: Adenosin Trifosfato

DHL: Deshidrogenasa Láctica

EVC: Evento Vascular Cerebral

FAD: Flavín Adenin Dinucleótido

NAD: Nicotinamida Adenina Dinucleótido

NK: *Natural Killer*

PIGF: Factor de crecimiento placentario

PRES: *Posterior reversible encephalopathy syndrome.* Leucoencefalopatía Posterior Reversible

RCIU: Restricción del Crecimiento Intrauterino

RM: Resonancia Magnética

SNC: Sistema Nervioso Central

TA: Tensión arterial

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TGF: *Transforming growth factor.* Factor de Crecimiento Transformante

TNF: *Tumor Necrosis Factor.* Factor de Necrosis Tumoral

VEGF: *Vascular endothelial growth factor.* Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

PE: Preeclampsia

OMS: Organización Mundial de la Salud

V. GLOSARIO

ALOINJERTO: Injerto de tejido procedente de un donante de la misma especie que el receptor, pero no idéntico genotípicamente

AMAUROSIS: Pérdida de visión transitoria generalmente unilateral y de duración inferior a los diez minutos que se produce como consecuencia de una isquemia

ANGIOGÉNESIS: Proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes.

CADHERINAS: Principales moléculas de adhesión celular. Glucoproteínas transmembranales responsables de las uniones célula-célula para mantener la integridad de los tejidos animales.

CLONUS: Aparición involuntaria de contracciones musculares repetitivas y rítmicas al estirarse ciertos grupos musculares.

ENDOTELIO: El endotelio se puede definir como una monocapa que separa los tejidos de la sangre. Se encuentra en el revestimiento interno de los vasos.

EPIGENÉTICA: Conjunto de elementos funcionales que regulan la expresión génica de una célula sin alterar la secuencia de ADN.

EPITELIOCORIAL: Tipo de placentación en la que Las vellosidades coriales contactan con el epitelio de la mucosa uterina. Existiendo interdigitaciones entre ambos tejidos.

ESCOTOMA: Ruptura o interrupción en el campo visual.

FETO: El feto es un vivíparo en desarrollo, el cual transcurre desde el momento en que se ha completado la etapa embrionaria hasta antes de que se produzca el nacimiento, convirtiéndose en un neonato. Durante la vida fetal no se forman órganos o tejidos nuevos, sino que se produce la maduración de los ya existentes. En el ser humano el cambio de embrión a feto se produce aproximadamente luego de ocho semanas de embarazo.

FILOGENIA: Origen, formación y desarrollo evolutivo general de una especie biológica.

GLOMERULOENDOTELIOSIS: Tumefacción de las células glomerulares y depósitos de fibrina dentro y debajo de ésta.

HEMOCORIAL: Tipo de placentación. Se destruye incluso el endotelio vascular materno. El epitelio del corion se baña directamente en la sangre materna.

INTEGRINAS: Superfamilia de glucoproteínas que participan mayoritariamente en la unión de las células con la matriz extracelular.

METABOLÓMICA: Estudio sistemático de las huellas únicas que dejan los procesos celulares específicos en su paso, es decir, el estudio del perfil de los metabolitos de una muestra biológica.

MICROANGIOPATÍA: Enfermedad de pequeños vasos es una afección en la cual se dañan las paredes vasculares produciendo engrosamiento de la pared con el consiguiente sangrado, escapes de proteínas y una considerable disminución en el flujo sanguíneo.

ONTOGENÍA: Formación y desarrollo individual de un organismo, referido en especial al período embrionario.

PLACENTACIÓN: Formación de la placenta durante el desarrollo embrionario de los mamíferos.

PODOCITURIA: Aparición de podocitos renales en la orina, al parecer es un factor pronóstico inicial y específico de la aparición de preeclampsia. Detectada mediante inmunofluorescencia, es un biomarcador precoz de lesión renal.

TROFOBlasto: Grupo de células que forman la capa externa del blastocisto, que provee nutrientes al embrión y se desarrolla como parte importante de la placenta.

VI. INTRODUCCIÓN

El filósofo y sociólogo francés, Edgar Morín, acuñó el término de pensamiento complejo para referirse a la comprensión del mundo como una entidad donde todos sus elementos se encuentran entrelazados como en un tejido compuesto de finos hilos. (Montuori, 2018). Según las ciencias de la complejidad, los sistemas complejos están compuestos por componentes en interacción, capaces de intercambiar entre ellos y con el entorno materia, energía o información, y de adaptar sus estados como consecuencia de tales interacciones (Guinzberg, 2017).

La medicina es el campo perfecto para la aplicación del pensamiento complejo, pues debe dominar conocimientos fisicoquímicos, como la transmisión de impulsos eléctricos, biología molecular y fisiología para englobarlos en sistemas específicos, como el cardiovascular, entender sus procesos fisiopatológicos, y finalmente analizarlos dentro de un sistema en el que también intervienen aspectos culturales, económicos y sociales.

La aplicación del pensamiento complejo en el campo de la medicina hace de la preeclampsia (PE) un trastorno fascinante, por la complejidad de su fisiopatología y de su expresión clínica, en la cual podemos estudiar el origen filogenético del ser humano, sus estructuras inmunológicas, bioquímicas y genéticas, además de las adaptaciones de las mismas al periodo de la gestación, y finalmente la interacción de todos estos factores con la expresión clínica multisistémica propia del padecimiento. Benton describe la PE como una enfermedad compleja, con fisiopatología dinámica que envuelve diversos órganos; y hace también hincapié en la amplia variabilidad de la presentación clínica de esta enfermedad entre cada paciente (Benton, 2017).

La PE está relacionada con el desarrollo filogenético del ser humano, pues el origen de la enfermedad está ligado al tipo de placentación humana. Mientras que la placentación epiteliocorial (cerdos, caballos) y la endoteliocorial (perros, gatos) establecen una barrera real entre las células de madres y crías, la placentación hemocorial, propia del ser humano, establece un contacto directo entre las células fetales (trofoblasto) y las células maternas, al remodelar las arterias espirales del miometrio y entrar en contacto directo con la sangre materna. Se podría pensar que el mantenimiento de la placentación hemocorial durante el desarrollo filogénico del ser humano es un error; sin embargo, Robillard expone la teoría de la placentación hemocorial como una necesidad relacionada con los requerimientos nutrimentales del feto, pues durante el desarrollo ontogénico humano la relación del aumento de peso entre el cerebro y el cuerpo del feto es del 60%, excepcionalmente alta en la naturaleza, cuando en la mayor parte de las especies esta relación es del 20% (Robillard, 2003).

Esta interacción directa entre las células del trofoblasto y las células maternas implica una compleja interacción inmunológica, lo que hace de la inmunología de la interfase maternofetal otro de los campos de estudio fisiopatológicos de la PE. Por ejemplo, se han observado alteraciones en la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, específicamente HLA-C, por parte del trofoblasto, con la consiguiente activación de receptores en células NK. Esta alteración se traduce en la instauración de un estado proinflamatorio generalizado en la madre (Rana, 2017).

En cuestiones de genética y epigenética la PE constituye una etiología fascinante, pues durante el desarrollo embrionario se evidencian las marcas epigenéticas propias de las células que formarán el embrión, distintas a las de las células que formarán la placenta. Los perfiles de metilación cromosómica de ambos tipos de células son diferentes, y por tanto lo es también la expresión de

sus genes. Mientras que las células del embrión expresarán genes codificados en los cromosomas de origen materno, las células de la placenta expresarán predominantemente genes codificados en los cromosomas de origen paterno (Vaiman, 2017). Estas observaciones coinciden con los estudios de factores de riesgo para PE, pues se ha demostrado un mayor riesgo en pacientes cuyas parejas tienen el antecedente de madre o parejas previas con PE (Karumanchi, 2017). Se ha estudiado también la relación de PE con modificaciones en la metilación de diversos genes, como TIMP3, RassF1, SERPINB5, SERPINA3, Cullin7 y Cullin 4b, 11bHSD y HLA-G. Se desconoce aún si estas metilaciones son causa o consecuencia de PE (Vaiman, 2017).

En el estudio de la PE como una patología compleja ha incursionado la metabolómica, el estudio de compuestos de bajo peso molecular que representan intermediarios o productos finales de actividad enzimática como reflejo del estado fisiológico de la célula, órgano y finalmente, el organismo (Johnson, 2016). El perfil metabolómico de embarazos sanos y complicados ha permitido identificar productos del metabolismo de ácidos grasos y carbohidratos como parte de la fisiopatología de PE, comprobando teorías previamente desarrolladas, como la lesión hipóxica inicial en placenta y el consiguiente aumento de metabolitos propios del estrés oxidativo y del metabolismo anaerobio. Estos estudios pretenden establecer si existe una diferencia de base fisiopatológica entre la PE de inicio temprano y de inicio tardío, así como establecer un estudio adecuado y accesible para la predicción de complicaciones de la gestación. (Benton, 2017).

Finalmente, además de las diversas disciplinas desde las cuales se puede abordar la fisiopatología y clínica de la PE, se debe estudiar también el entorno socioeconómico de la enfermedad. A pesar de los grandes avances científicos en el entendimiento de la patología, cada año la PE continúa complicando alrededor del 5% de las gestaciones a nivel mundial; sin embargo, factores como la pobreza, prácticas culturales y accesibilidad a servicios médicos adecuados modificarán la progresión de la patología y las posibles complicaciones de la misma.

Según la fundación estadounidense *Preeclampsia foundation* las tasas de incidencia sólo para PE en Estados Unidos, Canadá y Europa Occidental, va desde el 2 al 5%, mientras que en los países en vías de desarrollo las formas severas de la PE tienen una incidencia que va desde el 4% en América Latina, hasta el 18% en algunas partes de África. Según esta fundación, “En países en vías de desarrollo, una mujer tiene siete veces más probabilidades de desarrollar preeclampsia que una mujer que vive en un país desarrollado. De estos casos, entre el 10 y 25% de los casos terminarán en muerte materna” (Preeclampsia foundation, 2014)

VII. ANTECEDENTES

Los trastornos hipertensivos del embarazo son un conjunto de patologías multisistémicas progresivas caracterizadas por hipertensión y daño a órgano blanco, con o sin proteinuria; que se presenta en la segunda mitad del embarazo o en el puerperio (American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force, 2013); y que complica el 4.6% de las gestaciones a nivel mundial (Abalos E, 2013).

Se estima que, a nivel mundial, causan entre 50,000 y 60,000 muertes maternas (American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force, 2013) y es causante de una cuarta parte de las muertes maternas en Latinoamérica (World Health Organization, 2011).

Expresión clínica del daño endotelial sistémico

Las enfermedades hipertensivas del embarazo han sido estudiadas desde muy tempranas épocas de la historia de la humanidad, desde la descripción de la eclampsia en el año 3000 A.C., pasando por la descripción de la PE como una “enfermedad de teorías” en 1916, hasta el estudio combinado de teorías inmunológicas, inflamatorias metabólicas y de estrés oxidativo, sin lograr definir con exactitud los mecanismos fisiopatológicos que conllevan al desarrollo de la enfermedad (Robillard, 2017) (El-Sayed, 2017).

Las enfermedades hipertensivas del embarazo se puede manifestar como hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia y síndrome de Hellp (American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force, 2013); y se pueden considerar como distintas manifestaciones de la misma fisiopatología, caracterizada por la aparición de hipertensión después de las 20 semanas de gestación, pudiendo acompañarse de proteinuria y/o datos de daño órgano blanco (Karumanchi, 2017). Característicamente, los datos de daño a órgano blanco se asocian con daño microangiopático y disfunción endotelial sistémica, causante de hipertensión y resto de manifestaciones propias de la PE (Elizalde-Valdés, 2016) (Karumanchi, 2017).

Consideramos esta patología como multisistémica por las manifestaciones clínicas y bioquímicas observadas en su desarrollo, con un amplio espectro de presentación clínica (Sibai, 2018), pero compartiendo el mismo origen fisiopatológico, en el que se presenta un estado de vasoconstricción generalizado, estrés oxidativo, microémbolos y disfunción endotelial sistémica (El-Sayed, 2017).

- **Hipertensión:** Es la alteración presente en todas las pacientes con preeclampsia. Se presente elevación gradual de la TA, alcanzando cifras de 135/85 una semana antes de alcanzar cifras diagnósticas. Se debe a la pérdida de la capacidad del endotelio de mantener el tono vascular, secundario al daño endotelial generalizado.

MARCADORES CLÍNICOS DE SEVERIDAD (Daño a órgano blanco)

- **Dolor epigástrico.** Se presenta como dolor intenso y constante en región de epigastrio y subesternal. Se relaciona con daño hepático difuso, inflamación o sangrado, con la consecuente distensión de la cápsula de Glisson.
- **Cefalea:** Se presenta como dolor intenso en región frontal, temporal o difuso, que característicamente no cede con la administración de analgésicos. Su mecanismo fisiopatológico puede deberse a vasoespasmo de la vasculatura cerebral como respuesta a

la hipertensión, o bien a la pérdida de la autorregulación de la función vascular del SNC por daño endotelial, con áreas de vasoconstricción y vasodilatación. Tanto la hipertensión severa, como la elevación rápida de la TA en pacientes con daño endotelial se pueden presentar como leucoencefalopatía posterior reversible (PRES), hallazgo frecuente en RM de pacientes con preeclampsia.

- **Síntomas visuales:** Se presentan como visión borrosa, fotopsias y escotoma. Con menor frecuencia se pueden encontrar diplopía y amaurosis. Estas manifestaciones son secundarias a espasmo arteriolar de la retina. Alteraciones visuales como amaurosis y ceguera occipital pueden ser manifestaciones de PRES.
- **Hipereflexia:** Hallazgo frecuente, secundario a hipersensibilidad del sistema nervioso por alteración en la capacidad de autorregulación de la función endotelial. Se puede acompañar de clonus y parestesias de miembros distales.
- **Edema pulmonar.** Clínicamente presenta disnea, dolor torácico y disminución de la saturación de oxígeno (<93%). La etiología del edema pulmonar en PE es multifactorial, con elevación de la presión hidrostática en sistema vascular pulmonar, aunado a la disminución de la presión coloidosomótica en el plasma. Otros factores que contribuyen son el daño endotelial, falla cardíaca izquierda, hipertensión severa de instauración rápida y sobrecarga iatrógena de volumen.
- **Oliguria:** Disminución de flujo urinario a <500 ml en 24 hrs secundario a disminución del 30% a 40% de la filtración glomerular, y elevación de creatinina sérica, modificaciones secundarias a glomeruloendoteliosis.
- **Evento Vascular Cerebral (EVC):** Complicación seria de PE, responsable del 36% de los EVC asociados al embarazo. Se presenta principalmente en la forma hemorrágica, precedido de cefalea intensa y fluctuaciones de la presión arterial. El tratamiento antihipertensivo puede reducir el riesgo de presentación de EVC, sin embargo no se ha logrado establecer claramente el tiempo adecuado para la disminución de la TA.
- **Crisis convulsivas:** La presencia de crisis convulsivas en pacientes con PE establece el diagnóstico de Eclampsia. Se presentan en 1 de 50 pacientes con PE con datos de severidad, y en 1 de 400 pacientes con PE sin datos de severidad. Se asocian con hallazgos histológicos de hemorragia, petequias, edema, isquemia, necrosis fibrinoide y zonas de microinfartos en SNC. También se asocian con datos de PRES en neuroimagen.
- **Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera.** Ocurre en el 1% de las pacientes con PE sin datos de severidad y en el 3% de las pacientes con PE con datos de severidad. Se relaciona con las alteraciones endoteliales de los vasos placentarios.

HALLAZGOS EN ESTUDIOS DE LABORATORIO

- **Proteinuria:** En pacientes con PE se puede encontrar podocituria, que refleja pérdida de integridad de la barrera de filtración glomerular, afectando tanto el tamaño como en la carga eléctrica del glicocálix, lo que finalmente se expresará como proteinuria. El diagnóstico de proteinuria se integra con la presencia de <0.3g de proteínas en una muestra de orina, o bien, 15 a 20mg/kg de peso en recolección de 24 hrs. Es también aceptado el índice proteína creatinina > 0.3 en una muestra aislada de orina. Normalmente, la proteinuria aumenta conforme progresa la enfermedad, reflejando el avance del daño endotelial.
- **Elevación de creatinina:** El incremento fisiológico de la tasa de filtración glomerular en el embarazo se traduce en disminución de los niveles séricos normales de creatinina, que se consideran de 0.4 a 0.8 mg/dl. Dado que el daño endotelial a nivel glomerular afectará

también la excreción de creatinina, se presentará una elevación progresiva de la misma conforme progresa la enfermedad. Cuando se alcanzan niveles de 1.1 mg/dl se interpreta como dato de daño a órgano blanco, por lo que esta cifra de creatinina es considerada dato de severidad.

La PE es la causa más frecuente de lesión renal aguda y de proteinuria en el embarazo.

- **Trombocitopenia:** Conforme progresa la enfermedad, se genera daño endotelial microangiopático, lo que provoca activación plaquetaria y formación de microtrombos de plaquetas y fibrina. El consumo acelerado de plaquetas se traduce en trombocitopenia, cuando esta alcanza niveles de 100,000/microL se considera como daño a órgano blanco, y por tanto, marcador de severidad.
- **Hemólisis.** Daño eritrocitario debido también a daño endotelial microangiopático. Cuando está presente se observan esquistocitos en el frotis, además de elevación de bilirrubina indirecta. En sí misma, la hemólisis no es considerada un dato de severidad, pero forma parte de las manifestaciones del síndrome de Hellp.
- **Hemoconcentración.** Elevación del hematocrito que se presenta como resultado de la fuga de líquido del plasma al tercer espacio por síndrome de fuga capilar. Puede presentarse al mismo tiempo que la hemólisis, con lo que los valores de hematocrito se mantendrán normales.
- **Enzimas de escape hepático.** A nivel hepático, la PE puede manifestarse como reducción del flujo sanguíneo, con la consecuente isquemia y necrosis. Se pueden presentar también depósitos de fibrina en la región periportal y acumulación intracelular de vesículas de ácidos grasos, ambas afectando la función del hepatocito. A nivel sistémico, este proceso se manifestará como elevación de las enzimas de escape hepático en plasma, aspartato amino transferasa y alanino amino transferasa, al doble del valor normal para la región.
- **Hiperuricemia.** Se trata de una de las primaras alteraciones bioquímicas observadas en el estudio de la PE. A pesar de tratarse de un marcador de función renal, se observó que su elevación no se corresponde con la extensión del daño glomerular, generando la hipótesis de elevación secundaria al aumento en la reabsorción Sin embargo, aun no ha sido posible establecer relación entre el daño renal y la elevación del ácido úrico. Un metánalisis publicado en 2006, concluyó que el ácido úrico es un predictor adecuado del daño por PE. Sin embargo, al relacionarlo con la edad gestacional se puede interpretar como marcador de bienestar fetal.

HALLAZGOS EN ESTUDIOS DE IMAGEN

- **Ultrasonido:** En caso de PE de inicio temprano, pueden encontrarse datos de restricción del crecimiento intrauterino o de feto pequeño para edad gestacional. Ambos hallazgos están relacionados con el origen fisiopatológico de la enfermedad: la remodelación inadecuada de la vasculatura de la placenta, el depósito de material fibrinoide y la disminución del flujo sanguíneo hacia el feto. A largo plazo, esta disminución del flujo fetal se manifestará como retardo en el crecimiento, acompañado de alteraciones en la hemodinamia fetal, que priorizará el flujo sanguíneo a órganos como el SNC, y disminuirá el flujo a órganos como intestino o riñón. Al disminuir el flujo renal la tasa de filtración glomerular se reducirá, lo que se expresará clínicamente como oligohidramnios. Las alteraciones en la hemodinamia fetal pueden estudiarse clínicamente en la flujometría doppler.

A diferencia de la PE de inicio temprano, cuando las manifestaciones clínicas aparecen de manera tardía no se encontrarán alteraciones fetales.

Esta diferencia entre la presencia o no de RCIU y el momento de aparición de sintomatología de PE, es uno de los datos que favorecen la teoría de dos condiciones de distinto origen fisiopatológico, que finalmente resultarán en daño endotelial sistémico y las manifestaciones clínicas propias del mismo.

- **Doppler de arterias uterinas:** El origen fisiopatológico de la PE está en la alteración de la placentación que característicamente presenta vasos con resistencia al flujo por encima del nivel normal. Esta alteración se reflejará en la impedancia de la arteria uterina, con aumento de su índice de pulsatilidad. Esta alteración puede manifestarse desde el primer trimestre, por lo que se considera un factor predictor de aparición de PE, aunque no es un hallazgo con alta especificidad para PE.
- **Hemodinamia materna:** La PE se asocia con un perfil hemodinámico variable que puede concluir en falla cardíaca. Las modificaciones en la función cardíaca no se relacionan con daño miocárdico directo por PE; sin embargo, se presentan modificaciones relacionadas con la respuesta cardíaca al aumento de la postcarga, determinada por la resistencia al flujo que impone la vasculatura con daño endotelial generalizado. Se han observado disminuciones longitudinal, radial y circunferencial de la tensión sistólica en pacientes asintomáticas y progresión de estas modificaciones conforme progresa la enfermedad.

Todas estas manifestaciones son secundarias al daño endotelial. Esta afirmación es apoyada por las siguientes evidencias (Karumanchi, 2017):

- Niveles circulantes aumentados de fibronectina, factor VIII y trombomodulina en plasma de pacientes con PE.
- Daño en la vasodilatación mediada por flujo y en la vasorelajación mediada por acetilcolina.
- Disminución de la producción de factores vasodilatadores derivados del endotelio, como óxido nítrico y prostaciclina, así como aumento en la producción de vasoconstrictores, como endotelina y tromboxano.
- Aumento de reactividad vascular a angiotensina II.
- Evidencia de activación endotelial en células de vena umbilical secundaria a exposición a suero de paciente con PE en estudios in vitro.

Aunque los mecanismos exactos que llevan a la presentación de daño endotelial aún no son entendidos por completo, se sabe que están relacionados con factores maternos y fetales, que incluyen desde la expresión de genes paternos en las células del trofoblasto, hasta las condiciones ambientales a las que se expone la madre antes y durante el embarazo, por lo que se han estudiado diversos mecanismos fisiopatológicos, como los factores antiangiogénicos solubles, los radicales libres de oxígeno, los factores vasodilatadores, como el óxido nítrico, y expresión de receptores de angiotensina, por mencionar algunos. A pesar de la diversidad de las líneas de investigación, el papel central es siempre ocupado por la placenta.

Desarrollo placentario e inmunología de la interfase materno-fetal

En los humanos, la placentación inicia con la invasión de células del trofoblasto, de origen fetal, a los vasos del endometrio, de origen materno, transformando los vasos espirales en vasos elásticos que responderán a las necesidades fetales, manteniéndose fuera del control vasodilatador materno. Esta placentación, de tipo hemocorial, condiciona el contacto directo entre la sangre materna y el tejido placentario, de origen fetal, y por tanto con expresión de elementos inmunológicos de origen paterno, dando lugar a complicaciones inmunológicas y fisiológicas complejas (Elliot, 2016).

En el embarazo temprano, el desarrollo embrionario requiere de una tensión de oxígeno baja, proporcionada, en ese momento, por secreciones de glándulas endometriales, más que por la circulación materna. Una vez que las células del trofoblasto entran en contacto con la sangre materna, con tensión de oxígeno alta, se enfrentarán a un daño oxidativo, donde el desequilibrio entre el flujo de electrones a través de la cadena de transporte de electrones en la membrana mitocondrial interna y el aporte de oxígeno al final de la misma condicionará el escape de especies reactivas del oxígeno (ROS) capaces de controlar la invasión trofoblástica a los vasos espirales. Por tanto, la tensión de oxígeno es un factor modulador de la invasión trofoblástica y la angiogénesis a nivel placentario. Si existe una alteración en este mecanismo, las células del trofoblasto tendrán una diferenciación inadecuada y consecuentemente falla en la remodelación de los vasos espirales. Aunado a este fenómeno, se presentarán fluctuaciones en la tensión de oxígeno a nivel placentario, causando daño celular por isquemia-reperusión, con la consecuente apoptosis y liberación de elementos celulares de la placenta (como el ADN fetal) a la circulación materna (Elliot, 2016). Se ha observado también un aumento en la infiltración de células dendríticas en la decidua de mujeres con PE. Estas células, encargadas de la presentación de antígenos, son capaces de activar la respuesta inmune antígeno-específica mediada por células T, característica del rechazo a injertos. Por lo tanto, la presencia de un mayor número de células dendríticas expondrá antígenos de origen fetal al sistema inmune, y la consecuente activación de respuesta inflamatoria (Karumanchi, 2017).

Estas alteraciones condicionarán una pérdida de equilibrio entre factores maternos y fetales que participan en la regulación inmunológica de la interfase materno-fetal, alterando la tolerancia materna al feto como aloinjerto, activando una respuesta inflamatoria sistémica inespecífica (Scioscia, 2015). En esta interfase materno-fetal se presenta una interacción directa entre las células del trofoblasto y los NK presentes en la decidua materna. Estas células son capaces de producir los factores angiogénicos necesarios para el proceso de remodelación de arterias espirales normal y la modificación del fenotipo de la célula trofoblástica, proceso conocido como pseudovasculogénesis. Se ha especulado sobre la acción de ligandos de HLA-C sobre los NK de la decidua como parte del mecanismo de placentación normal. La alteración del equilibrio hacia el estado proinflamatorio condicionarán que la señalización necesaria para el proceso se vea alterada.

La pseudovasculogénesis en la placentación normal implica un cambio en la expresión de moléculas de adhesión: de las típicas de una célula de origen epitelial, como el trofoblasto, a las que expresa fenotípicamente una célula endotelial, modificando la expresión de integrinas y cadherinas. Una vez activada la respuesta inmune se modificará este proceso, condicionado por la expresión de Semaforina-3 con una remodelación de arterias espirales deficiente, con acumulación de elementos lipídicos en las paredes de los vasos, causando flujo turbulento, agregación plaquetaria, necrosis fibrinoide y activación de una intensa respuesta inflamatoria. Una vez que este proceso fisiopatológico es activado, se rompe el balance entre la producción normal de factores proangiogénicos y antiangiogénicos (Rana, 2017) (Karumanchi, 2017).

Factores angiogénicos y antiangiogénicos

En el proceso de placentación normal, es necesaria la interacción equilibrada entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos. Durante el desarrollo placentario se expresan:

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular. Es una proteína señalizadora que actúa en los procesos de vasculogénesis como mitógeno específico del endotelio, cuya función normal consiste en favorecer la migración, proliferación y supervivencia de células endoteliales. Actúa sobre tres receptores transmembrana expresados en células blanco específicas (endoteliales). Estos receptores tienen tres isoformas, una de ellas con el dominio tirosincinasa, el receptor Flt-1.

PlGF: Factor de crecimiento placentario. Es una proteína homodimérica que pertenece a la subfamilia de VEGF, y por lo tanto tiene efectos vasculogénicos. Se sintetiza en las células del trofoblasto extraveloso y actúa también sobre el receptor Flt-1.

Flt-1: Tirosin cinasa fms, proteína de membrana que actúa como receptor de VEGF y PlGF. Se expresa en células del citotrofoblasto, por lo que participa en el proceso de angiogénesis necesario para la placentación normal.

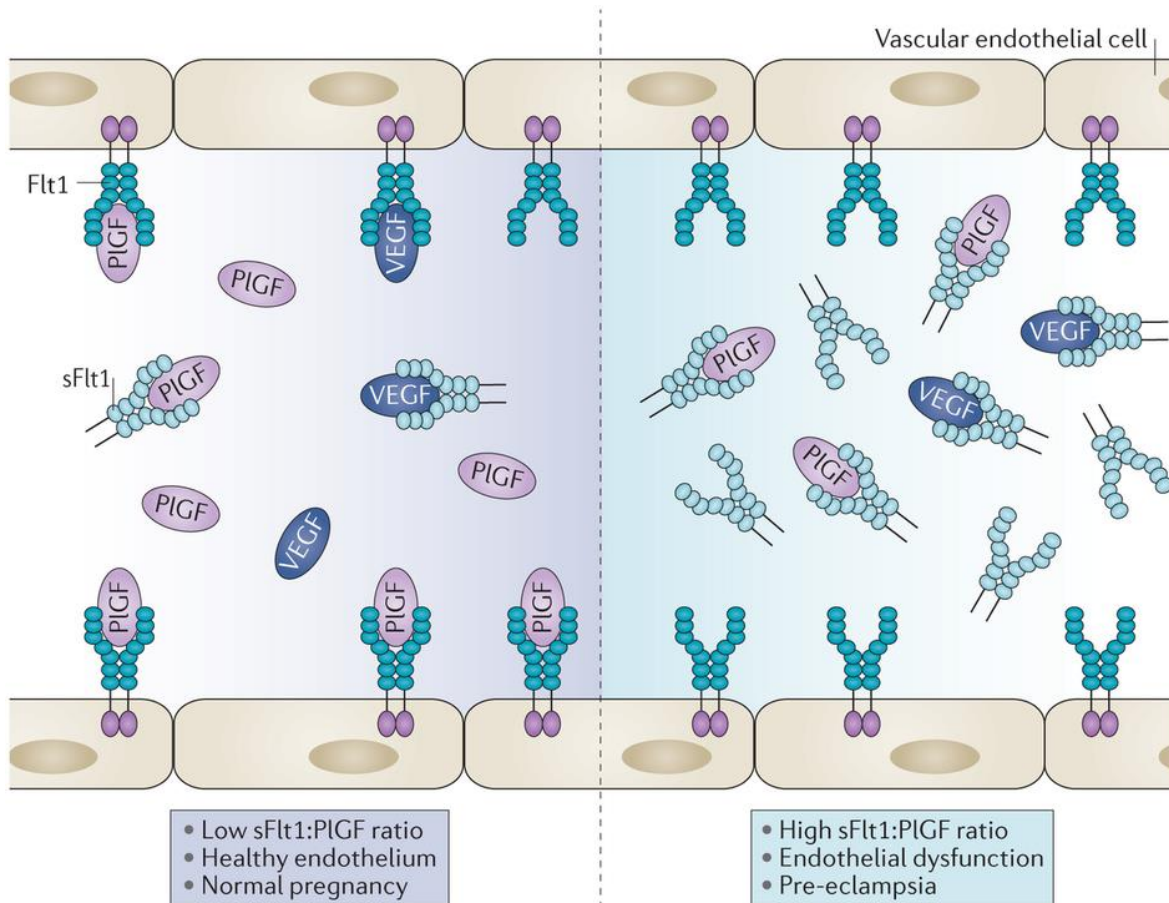
Eng: Glycoproteína homodimérica transmembrana que se expresa predominantemente en células endoteliales. Participa en el desarrollo cardiovascular, angiogénesis y remodelación vascular. Actúa como receptor de proteínas señalizadores de la familia TGF- β , modulando la respuesta celular a las mismas (Vitverova, 2018).

Una vez instaurada la lesión inicial en la placenta se producirá un aumento en la expresión de factores antiangiogénicos, proteínas con la función de receptor de VEGF y PlGF que no se encuentran unidas a membranas celulares, si no que se secretan como proteínas libres en plasma, por lo que son capaces de mantenerse en la circulación materna y causar daño endotelial sistémico.

sFlt-1: Proteína con dominio tirosin cinasa que actúa como receptor de VEGF y PlGF. Sin embargo, al tratarse de una forma soluble, no genera ningún efecto a nivel celular; por el contrario, bloquea la acción de VEGF y PlGF circulantes evitando su unión con el receptor de membrana.

sEng: La forma soluble del receptor de membrana Eng, secretado en presencia de lesión endotelial o inflamación. En consecuencia, se presenta elevado en la circulación impidiendo la acción normal de factores proangiogénicos con receptores en células blanco. Se han encontrado niveles elevados de sEng en pacientes con enfermedades cardiovasculares como aterosclerosis (Vitverova, 2018). También se han demostrado niveles elevados de s-Eng de origen placentario en plasma de pacientes con PE (Jim, 2017).

Estos factores solubles impiden la acción de los factores angiogénicos (VEGF y PlGF) en su receptor endotelial, funcionando como una trampa en la que el factor angiogénico y antiangiogénico forman un complejo proteico sin actividad biológica. Esta pérdida de equilibrio entre factores pro y antiangiogénicos tendrán repercusión en todo el sistema materno condicionando las manifestaciones clínicas descritas previamente.



Nature Reviews | Nephrology

Ilustración 1. sFlt-1 y daño endotelial. (Aguilar, 2016)

Hipoxia y metabolismo anaerobio

También a nivel placentario las alteraciones endoteliales generarán una expansión de la lesión inicial, manifestándose como áreas de isquemia y necrosis con aumento de la resistencia vascular y disminución de la perfusión placentaria, y por lo tanto, hipoxia. La hipoxia a nivel placentario se asocia también a disminución de la producción del antioxidante Hemoxigenasa-2 (HO-2), contribuyendo al daño por estrés oxidativo y formación de microémbolos. En respuesta a la hipoxia, se presentarán alteraciones en el metabolismo aerobio a nivel fetal y placentario (Helmo, 2018) (El-Sayed, 2017).

En concentraciones normales de oxígeno, el metabolismo de los carbohidratos a nivel celular puede seguir una cadena de reacciones que comienzan en el citosol con el catabolismo de glucosa (molécula de 6 carbonos) a piruvato (molécula de 3 carbonos) por medio de la glucólisis. En su primera fase, se invierten dos moléculas de ATP, la primera para fosforilar el carbono 1 de la molécula de glucosa convirtiéndola en glucosa 6-fosfato, y la segunda, para fosforilar el carbono 1 de la molécula de fructuosa 6-fosfato, convirtiéndola en fructuosa 1-6 bifosfato. En la segunda fase de la glucólisis cada reacción se dará por duplicado, pues se han formado dos compuestos de 3 carbonos, y cada uno seguirá los mismo pasos metabólicos. Se obtendrán 2 moléculas de ATP como ganancia para cada uno de los dos compuestos que entran al ciclo. La primera al transformar la molécula de 1-3 difosfoglicerato a 3-fosfoglicerato, y la segunda al transformar la molécula de fosfoenolpiruvato a piruvato, por lo que, en total, se habrán obtenido 4 moléculas de ATP como ganancia. Es necesaria, además, la participación del NAD como aceptor electrónico para el adecuado funcionamiento del ciclo, que se reduce a NADH+ en el paso de gliceraldehído 3 fosfato a 1-3 difosfoglicerato. Hasta este momento, el metabolismo de la glucosa es independiente de oxígeno.

Para continuar con el metabolismo, el piruvato será descarboxilado para poder formar acetilcoenzima A, intermediario con 2 carbonos en su estructura, y metabolito del primer paso en el ciclo de Krebs, ahora a nivel mitocondrial. Las reacciones de oxidoreducción del ciclo de Krebs generarán la reducción de los aceptores electrónicos celulares (NAD+ y FAD+) que finalmente acarrearán sus electrones hasta la cadena de transporte de electrones en la membrana mitocondrial interna, formada por 4 proteínas transmembranas. La última de ellas, la citocromo C oxidasa, utilizará el oxígeno (O₂) como último aceptor electrónico, reduciendo el oxígeno molecular a agua (H₂O). Hasta el momento, no se ha generado una verdadera ganancia en moléculas de ATP.

Sin embargo, el paso de electrones a través de las 4 proteínas de membrana de la cadena de transporte de electrones generan la energía necesaria para el bombeo de protones desde el espacio intramitocondrial hacia el espacio intermembrana. Conforme aumenta la concentración de protones en el espacio intermembrana se creará un gradiente electroquímico que secundariamente impulsará a los protones a volver al espacio intramitocondrial. Al ser la membrana interna impermeable a protones, lo harán atravesando el único poro disponible, que se encuentra en la ATP sintasa. Se trata de una proteína transmembrana que aprovechará la energía libre obtenida del paso de electrones para la unión de ADP con un fosfato, obteniendo ATP.

El acoplamiento de la ATP sintasa con la función de bombeo de protones de la cadena transportadora, y de esta cadena con las reacciones de oxidoreducción del ciclo de Krebs, es lo que convierte al metabolismo de la glucosa en una fuente eficiente de ATP. Para el correcto acoplamiento de todas las vías es necesario el correcto funcionamiento de cada una. Por esta razón, disminuir, por ejemplo, la cantidad de oxígeno que llega hasta la citocromo C oxidasa alterará el funcionamiento de todos los componentes.

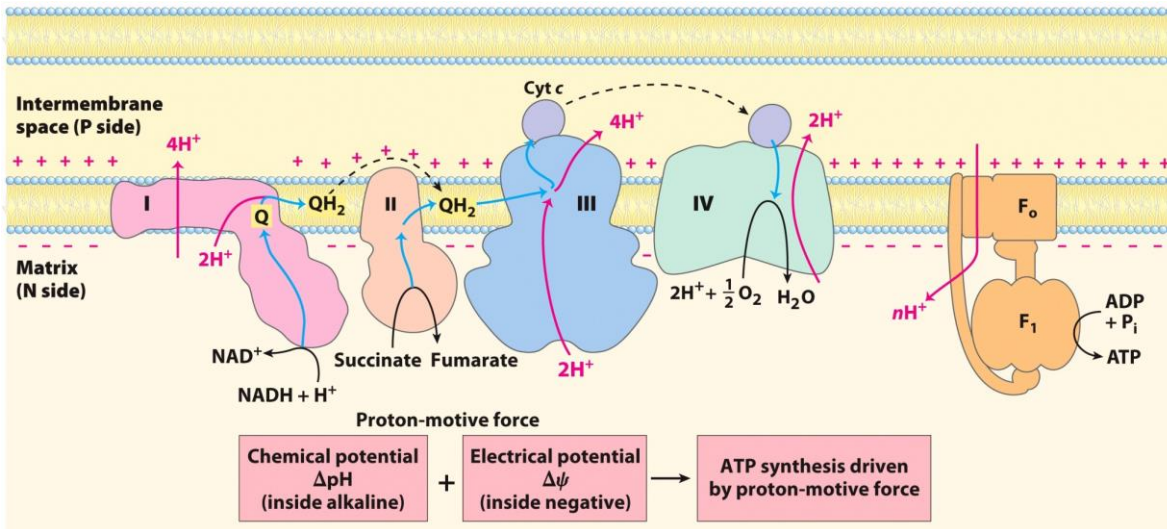


Ilustración 2. cadena de transporte de electrones. (Nelson, 2015)

En condiciones de hipoxia no habrá moléculas de oxígeno que acepten los electrones provenientes de la cadena transportadora, por lo que todos sus elementos permanecerán reducidos, haciendo imposible la entrada de electrones de NADH+ y FADH+ provenientes del ciclo de Krebs, lo que consecuentemente detendrá también este ciclo. Sin embargo, la célula no puede permanecer sin aporte de ATP, por lo que se activarán vías metabólicas secundarias, que, si bien no generarán mayor ganancia de ATP, podrán oxidar el aceptor electrónico NADH+ para que vuelva a ser capaz de reducirse en la segunda fase de la glucólisis, con lo que esta vía se mantendrá en funcionamiento. Esta vía alterna es el ciclo del ácido láctico (lactato), una vía anaerobia.

La vía del lactato comenzará con el metabolito final de la glucólisis, el piruvato, metabolito de tres carbonos que será convertido a lactato por medio de la enzima Lactato deshidrogenasa DHL (Philipps, 2017) (Nelson, 2015).

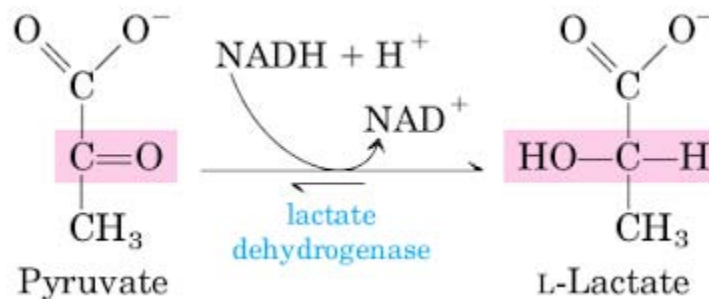


Ilustración 3. Metabolismo del lactato. (Nelson, 2015)

Dado que la función de la DHL es, finalmente, mantener activa la vía de la glucólisis en condiciones de hipoxia, se observará un aumento de esta enzima como consecuencia de procesos patológicos como isquemia, inflamación o necrosis. Se concen 5 diferentes isoenzimas de DHL, y cada órgano tiene una isoforma específica. Por tanto, el perfil isoenzimatico de DHL puede variar en respuesta a las necesidades metabólicas de cada tejido (Gasso, 2005).

Se ha estudiado la expresión de isoformas de DHL específicas de tejido placentario, tomando como base el alto consumo de glucosa como función normal de la placenta. Si la hipoxia del tejido placentario es la base fisiopatológica de la preeclampsia, se encontrarán mayores niveles de DHL. En un estudio realizado por H. Kay se sometieron cultivos de troblastos y células JEG3(una línea celular de coriocarcinoma) a condiciones de hipoxia. Posteriormente, se identificaron secuencias de RNA mensajero codificante para la enzima lactato deshidrogenasa, en su isoforma específica DHLA4, con lo que se comprobó una expresion dos veces mayor de DHL en relación con 24 hrs de hipoxia (Kay, 2007).

Se estudio también el efecto de esta sobreproducción de DHL,la consecuente elevación de lactato, encontrando que los niveles de lactato en los cultivos sometidos a hipoxia fueron también 2 veces mayor que en los cultivos de control (Kay, 2007).

Para traspolar estos resultados de laboratorio a la clínica se compararon los niveles de lactato sérico de 9 pacientes con preeclampsia, contra 29 pacientes sanas, encontrando que una diferencia de lactato 2 veces mayor en las preeclámpticas sobre los controles, un resultado estadísticamente significativo ($P < 0.05$) y que coincide con los datos encontrados en laboratorio (Kay, 2007).

Aún se desconoce el significado biológico del aumento de lactato en la preeclampsia. Las teorías estudiadas hasta ahora apuntan al uso de lactato como metabolito para el feto sometido a hipoxia. Se ha estudiado también que la acidificación del medio extracelular por la elevada producción de lactato puede favorecer la angiogénesis, hipótesis estudiada en células cancerosas. Otros estudios de células germinales de testículo apuntan al papel del lactato como un maracador antiapoptótico (Kay, 2007)

A pesar de no conocer aún un significado o finalidad biológica del aumento del lactato en las pacientes con preeclampsia, el hecho de que este se presente en aumento en relación con uno de los posibles factores desencadenates de la fisiopatología, puede ser utilizado como un elemento de valor diagnóstico y pronóstico en el estudio de la enfermedad.

VIII. JUSTIFICACIÓN

Por cada muerte materna relacionada con enfermedades hipertensivas del embarazo, se estima que 50 a 100 mujeres presentarán morbilidad importante con daño a largo plazo (American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force, 2013)

Según el observatorio de mortalidad materna en México, en 2015 ocurrieron 778 muertes maternas, y el 21.2% de estas fueron causadas por enfermedades hipertensivas del embarazo. En el estado de Michoacán, ocurrieron 31 muertes maternas, de las cuales el 29% fueron causadas por la misma patología (Observatorio de mortalidad materna en México, 2015).

De las 778 muertes maternas ocurridas en Michoacán durante 2015, 58.1% fueron atendidas en un hospital del servicio federal o estatal de salud (Observatorio de mortalidad materna en México, 2015). Más recientemente, en el Hospital de la Mujer ocurrieron 517 casos de enfermedad hipertensiva del embarazo en el año 2017.

Dado el tipo de placentación humana, existe contacto directo entre la sangre materna y el tejido placentario lo que provoca la expresión de elementos inmunológicos que puede dar lugar a complicaciones fisiológicas complejas, como la pérdida en el balance entre la producción normal de factores proangiogénicos y antiangiogénicos, como sucede en la preeclampsia. Este fenómeno provocará hipoxia a nivel placentario, alterando el metabolismo aerobio y condicionando la activación de vías metabólicas secundarias anaeróbicas, tales como el ciclo del ácido láctico.

A pesar que la preeclampsia es una patología ampliamente estudiada, siempre se está intentando encontrar herramientas que hagan más fácil el diagnóstico o pronóstico de la enfermedad, dentro de las que destacan algunas enzimas relacionadas con la hipoxia placentaria o con el metabolismo anaerobio de la misma, las cuales no son accesibles en nuestro medio.

Dado que la elevación del lactato sérico en la madre es, finalmente, la expresión clínica de estas alteraciones metabólicas relacionadas con la hipoxia, la medición de lactato puede perfilarse como una prueba accesible, rápida y eficaz para establecer diagnóstico, pronóstico o ser un valor predictivo de la enfermedad en nuestro medio.

IX. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, la atención a las pacientes con enfermedades hipertensivas del embarazo se considera menos que óptima (American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force, 2013), por lo que es necesario continuar con el desarrollo de estrategias para el diagnóstico y tratamiento.

La fisiopatología de la preeclampsia implica factores maternos y fetales, entre los que destaca la producción de factores antiangiogénicos solubles, como resultado de hipoxia e isquemia a nivel placentario. Sin embargo, se desconoce el factor desencadenante de este proceso. La identificación temprana de tal factor podría optimizar el diagnóstico y tratamiento de esta patología, impactando en la morbimortalidad secundaria.

Considerando la fisiopatología como una secuencia que comienza con hipoperfusión, hipoxia e isquemia a nivel placentario, el lactato, que es el producto del metabolismo anaerobio, debe ser uno de los primeros marcadores en elevarse, funcionando como herramienta para diagnóstico oportuno en pacientes con factores de riesgo o síntomas iniciales.

Asimismo, si existe relación entre el nivel de hipoxia y la gravedad de la enfermedad, se puede establecer una relación entre los niveles de lactato y la gravedad de la enfermedad, pudiendo predecir la gravedad de la misma de manera oportuna.

Siendo el Hospital de la Mujer un centro de referencia para atención de la paciente obstétrica con un alto número de ingresos de mujeres que cursan con preeclampsia-eclampsia, aunado a la escasez de recursos para implementar protocolos de investigación a nivel enzimático, y debido a que la toma de gasometría para medición de lactato es uno de los estudios de fácil acceso hospitalario, analizar la relación de los niveles de lactato con el grado de severidad de la enfermedad podría ser un estudio de tamizaje diagnóstico y/o pronóstico a utilizarse en nuestras pacientes.

X. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los niveles séricos de lactato son diferentes en pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo que en pacientes sanas?

¿Existe relación entre los niveles séricos de lactato, y presencia y gravedad de enfermedades hipertensivas del embarazo?

¿Se relacionan los niveles de lactato con la gravedad de la enfermedad?

XI. HIPÓTESIS

Primera hipótesis

La lesión inicial en la fisiopatología de preeclampsia es la hipoxia. Sometidas a hipoxia, las células de la placenta activan el metabolismo anaerobio; por lo tanto, los metabolitos de éste, como el lactato, se encontrarán elevados en sangre de pacientes preeclámpticas comparados con pacientes sanas.

HA₀ Los niveles séricos de lactato no son mayores en pacientes con enfermedades hipertensivas del embarazo y pacientes sanas.

HA₁ Los niveles séricos de lactato son mayores en pacientes con enfermedades hipertensivas del embarazo y pacientes sanas.

Segunda hipótesis

Mientras mayor sea la hipoxia a la que se someten las células de la placenta, mayor será la gravedad del trastorno. Por lo tanto, se podrá establecer una relación directa entre niveles séricos de lactato y la gravedad de la enfermedad.

HB₀ No existe relación entre niveles séricos de lactato y gravedad de la enfermedad hipertensiva del embarazo.

HB₁ Existe relación entre niveles séricos de lactato y gravedad de la enfermedad hipertensiva del embarazo.

XII. OBJETIVO GENERAL

Demostrar que los niveles séricos de lactato están relacionados con la presencia y la gravedad de enfermedades hipertensivas del embarazo en pacientes del Hospital de la Mujer de Morelia, Michoacán, en el periodo de septiembre 2017 a febrero 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Revisar los resultados de lactato sérico de las pacientes participantes en el estudio.

Comparar niveles séricos de lactato en mujeres con enfermedades hipertensivas del embarazo contra pacientes embarazadas sanas.

Analizar la relación entre niveles de lactato y la severidad de la enfermedad hipertensiva comparando lactato entre pacientes con diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo y su grado de severidad.

Establecer una relación entre el lactato y otros marcadores bioquímicos de gravedad de enfermedad hipertensiva del embarazo, como DHL, AST, ALT, plaquetas, creatinina, ác. úrico y proteinuria en pacientes enfermas.

XIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Cuantitativo; Analítico; Casos y controles.

Población:

Casos: Pacientes embarazadas con diagnóstico de estado hipertensivo del embarazo sin otra patología demostrada que ingresaron al servicio de ginecología del hospital de la Mujer de Morelia Michoacán en el periodo de septiembre 2017 a febrero 2018.

Controles: Pacientes embarazadas sin patología demostrada que ingresaron al servicio de ginecología del Hospital de la Mujer de Morelia Michoacán en el periodo de septiembre 2017 a febrero 2018.

Muestra:

Casos: Se incluyeron 42 pacientes embarazadas con diagnóstico de estado hipertensivo del embarazo, sin otra patología.

Controles: Se incluyeron 42 pacientes embarazadas sanas.

XIV. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Casos:

- Pacientes embarazadas
- Diagnóstico de estado hipertensivo del embarazo confirmado
- Sin otra patología demostrable
- Pacientes con medición de lactato sérico por gasometría arterial
- Pacientes con resultados de perfil de preeclampsia completo

Controles:

- Pacientes embarazadas
- Sanas (sin patología demostrable)
- Pacientes con medición de lactato sérico por gasometría arterial

Criterios de exclusión:

Casos:

- Diagnóstico de estado hipertensivo del embarazo descartado
- Pacientes con otras patologías (metabólicas, autoinmunes, infecciosas)
- Pacientes sin medición de lactato sérico por gasometría arterial
- Pacientes sin resultado de perfil de preeclampsia completo

Controles:

- Pacientes con patologías (metabólicas, autoinmunes, infecciosas)
- Pacientes sin medición de lactato sérico por gasometría arterial

XV. Descripción de variables

Variable INDEPENDIENTE:

Niveles séricos de lactato obtenidos en gasometría arterial

Variable DEPENDIENTE:

Diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo y su severidad

Operacionalización de VARIABLES:

Variable	Definición	Tipo	Escala de Medición	Instrumento de medida	Unidad de Medición
Variable Independiente					
Lactato	Ácido 2-hidroxi-propanoico. Metabolito de 3 carbonos producido a partir de piruvato, por la DHL en condiciones de hipoxia.	Cuantitativa continua	mol/l	Gasometria arterial	Resultado de gasometría
Variable Dependiente					
Enfermedad Hipertensiva Del Embarazo		Nominal	Según criterios de clasificación diagnóstica de la ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force, 2013)	Criterios diagnósticos	Hipertension gestacional. Preeclampsia sin datos de severidad. Preeclampsia con datos de severidad. Eclampsia. Sx de HELLP

Operacionalización de COVARIABLES:

Variable	Definición	Tipo	Escala de Medición	Instrumento de medida	Unidad de Medición
DHL (Lactato deshidrogenasa)	Enzima que cataboliza la conversión de piruvato a lactato mediante la reducción del dinucleótido de adenina-nicotinamida (NAD ⁺)	Cuantitativa, numérica continua	mol/l	Química sanguínea	Resultado de laboratorio
Enzimas de escape hepático	AST: Aspartato amino transferasa. ALT: Alanino amino transferasa. Enzimas del metabolismo aminoacídico, con predominio de expresión en hepatocitos.	Cuantitativa, numérica continua	U/l	Química sanguínea	Resultados de Laboratorio
Creatinina	Compuesto orgánico resultado del proceso no enzimático que deshidrata creatina y fosfocreatina para formar creatinina.	Cuantitativa, numérica continua	mg/dl	Química sanguínea	Resultados de Laboratorio
Plaquetas	Fragmentos subcelulares circulantes con función del mantenimiento de la integridad vascular.	Cuantitativa, numérica continua	$\text{nx}10^9/\text{l}$	Biometría hemática	Resultados de Laboratorio
Proteinuria	Nivel de proteínas excretadas en orina	Cuantitativa, numérica continua	g/dl	Examen general de orina	Resultados de Laboratorio
Ác. Úrico	Ácido débil, producto final del catabolismo de purinas mediante la acción xantina oxidasa	Cuantitativa, numérica continua	mg/dl	Química sanguínea	Resultados de Laboratorio

XVI. Metodología

Se incluyeron 84 pacientes embarazadas, divididas en dos grupos de estudio. Para el grupo 1 (controles) se incluyeron pacientes embarazadas sanas, y en el grupo 2 pacientes con diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo (casos). Las pacientes con patología hipertensiva se clasificaron de acuerdo a severidad del cuadro según diagnósticos de la ACOG, (1= Hipertensión gestacional; 2= Preeclampsia; 3= Preeclampsia con datos de severidad; 4= Eclampsia; 5= Sx de HELLP) en base a los datos clínicos obtenidos de el expediente clínico.

A todas las pacientes se les tomó a su ingreso una muestra de sangre de arteria radial y se realizó examen gasométrico, específicamente para medir el nivel de lactato. A las pacientes del grupo 2 se les tomaron los análisis clínicos de rutina que conforman el perfil de preeclampsia (Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y examen general de orina), así como los elementos bioquímicos establecidos por la ACOG como criterios de severidad (ALT, AST, Creatinina, Plaquetas, Hemoglobina, Bilirrubinas, Proteinuria) con la finalidad de clasificar bioquímicamente el grado de severidad del estado hipertensivo.

Se excluyó el dato "Proteinuria" debido a no contar con datos reales, pues el 47% de los exámenes se reportaron únicamente como cota superior.

Se excluyeron los datos Hemoglobina y Bilirrubinas, pues su interpretación como marcador de severidad requiere observación de frotis periférico para establecer datos de hemólisis. Ninguna paciente contaba con frotis de sangre periférica.

Se anexaron los datos de DHL y Ácido Úrico por su relación fisiopatológica con preeclampsia, especialmente por su relación con hipoxia/isquemia y metabolismo anaerobio, tema de estudio de esta tesis.

Se archivaron los datos en hojas de datos independientes de Excel 2013 para:

Niveles séricos de lactato en pacientes sanas vs enfermas.

Niveles séricos de lactato y perfil de preeclampsia para pacientes enfermas.

Se añadió una codificación a los datos cuantitativos continuos para clasificarlos también como categóricos binarios, estableciendo dos grupos para cada uno: Normal y Patológico.

XVII. Análisis estadístico

Se organizaron los registros obtenidos de pacientes sanas y enfermas en bases de datos del programas IBM- SP SS versión 25.0, y se realizaron las siguientes pruebas estadísticas descriptivas:

- Medidas de tendencia central y de dispersión para lactato en ambos grupos.
- Comparación de medias con prueba T para muestras independientes para niveles séricos de lactato en grupo de enfermas vs controles.
- Correlación de Pearson y coeficiente de determinación para lactato vs diagnóstico.
- Correlación de Pearson entre lactato y marcadores bioquímicos de severidad en grupo de enfermas.

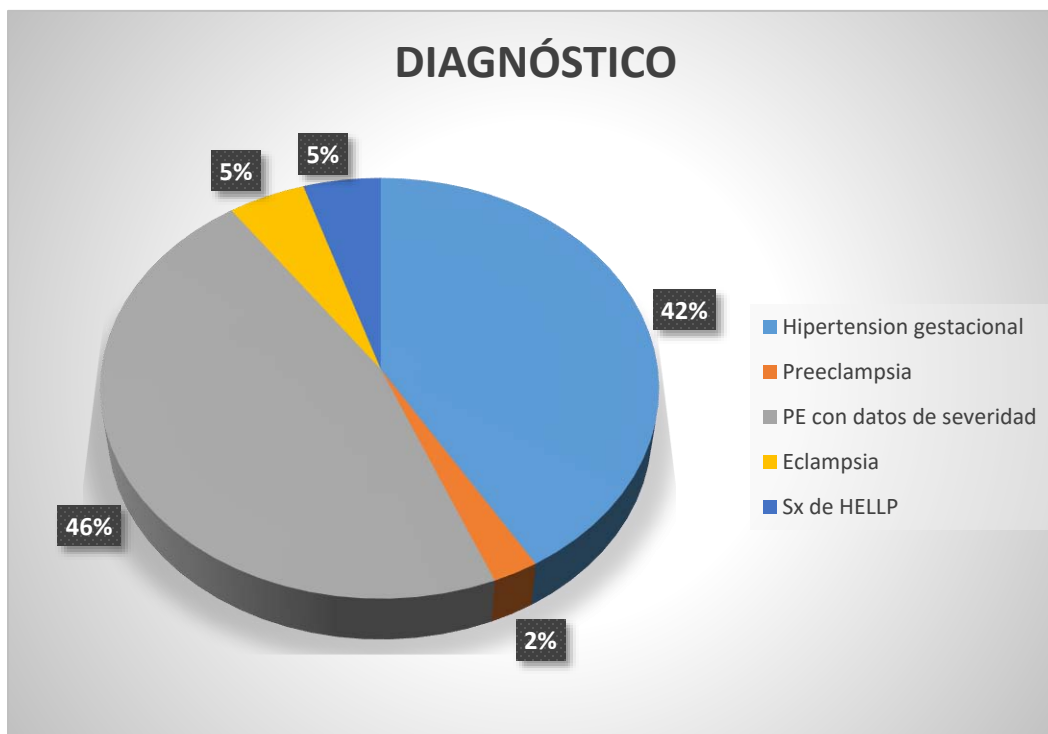
XVIII. Consideraciones éticas

La presente investigación se rigió por las declaraciones de la Asociación Médica Mundial de Helsinki de 1964, con las modificaciones de Tokio de 1975, Venecia de 1983, Hong Kong de 1989, Somerset West de 1996 y de acuerdo a las Normas Internacionales para la Investigación Biomédica en Sujetos Humanos en Ginebra de 2002 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas perteneciente a la Organización Mundial de la Salud. Apegado a los documentos previos se mantuvo total discreción con respecto a los datos generales y los resultados obtenidos en este trabajo así como durante todo el tiempo de la investigación se contemplaron las normas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Ningún participante hasta el término del estudio sufrió daño físico ni moral durante el desarrollo de la investigación. En caso de ser publicados los resultados, se mantendrá el anonimato.

XIX. Resultados

Durante el periodo de septiembre del 2017 a febrero del 2018 se capturaron 42 pacientes que ingresaron con diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo, y 42 pacientes sanas embarazadas sin patología para ser incluidas en el grupo control.

Las pacientes con enfermedad hipertensiva asociada al embarazo se reclasificaron clínica y bioquímicamente como se muestra en la Gráfica 1.



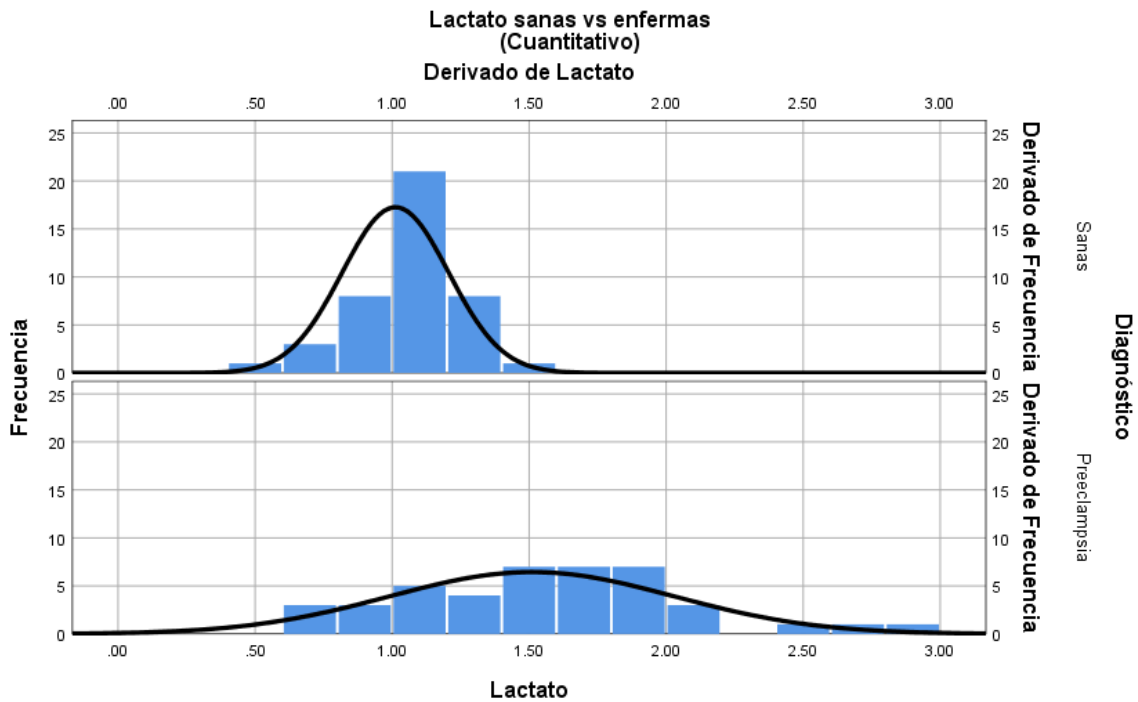
Gráfica 1. Diagnósticos en grupo 2

Se determinaron dos grupos de estudio (control y preeclampsia), y se analizaron parámetros descriptivos para los dos grupos, tal y como se observa en la Tabla 1.

Diagnóstico	N	Media	Desviación estándar	Desviación error promedio
Sana	42	0.12	.328	.051
Preeclampsia	42	0.69	.468	.072

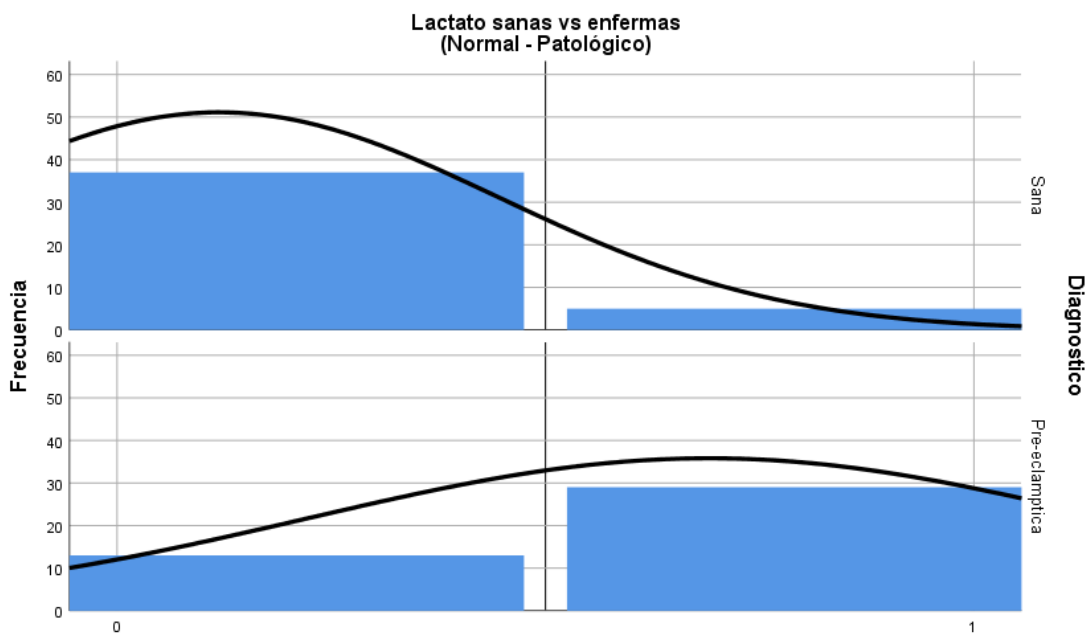
Tabla 1. Medidas descriptivas sanas y enfermas

En la Gráfica 2 se muestra la curva de distribución de valores de lactato para ambos grupos de pacientes 1 (sanas) y 2 (enfermas).



Gráfica 2. Distribución lactato sanas y enfermas

En la Gráfica 3, esos valores se muestran agrupados en normal y patológico, considerando los valores <1.2 como normales y >1.2 como patológicos.



Gráfica 3. Lactato normal y patológico

Prueba T de Student

Lactato pacientes sanas vs preeclampsia

En los dos grupos de 42 pacientes sanas y 42 con patología hipertensiva se analizó el nivel de lactato. La prueba T de student demostró una diferencia significativa entre las medias de niveles séricos de lactato en grupo de casos vs controles, con $p < 0.05$ (Tabla 2).

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Nivel de lactato serico	Se asumen varianzas iguales	21.142	.000	-6.482	82	.000	-.571	.088	-.747	-.396
	No se asumen varianzas iguales			-6.482	73.430	.000	-.571	.088	-.747	-.396

Tabla 2. Prueba T para muestras independientes

Correlación Lactato – Diagnóstico

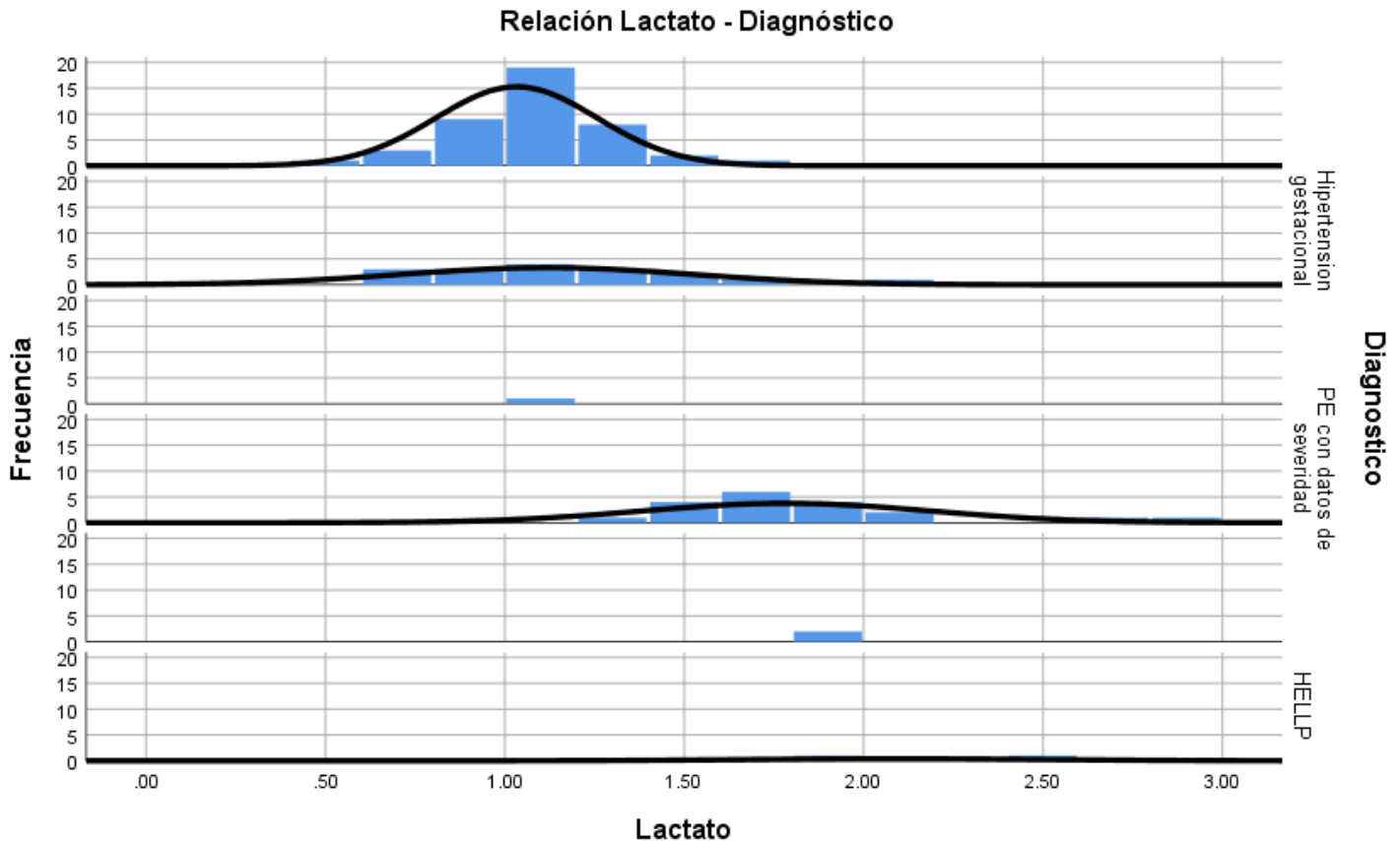
El grupo 2, pacientes enfermas, se subdividió según el diagnóstico referido en el expediente clínico, basado en los criterios de la ACOG.

Para aplicar modelos matemáticos se codificaron los diagnósticos del grupo de pacientes enfermas, en orden creciente de gravedad de acuerdo a los criterios de la ACOG, como se muestra en la Tabla 3, donde se observa que mientras mayor sea el número asignado como diagnóstico, mayor será la gravedad de la enfermedad.

	1	2	3	4	5
Diagnóstico	Hipertensión gestacional	Preeclampsia	Preeclampsia con datos de severidad	Eclampsia	Sx de HELLP
Gravedad					

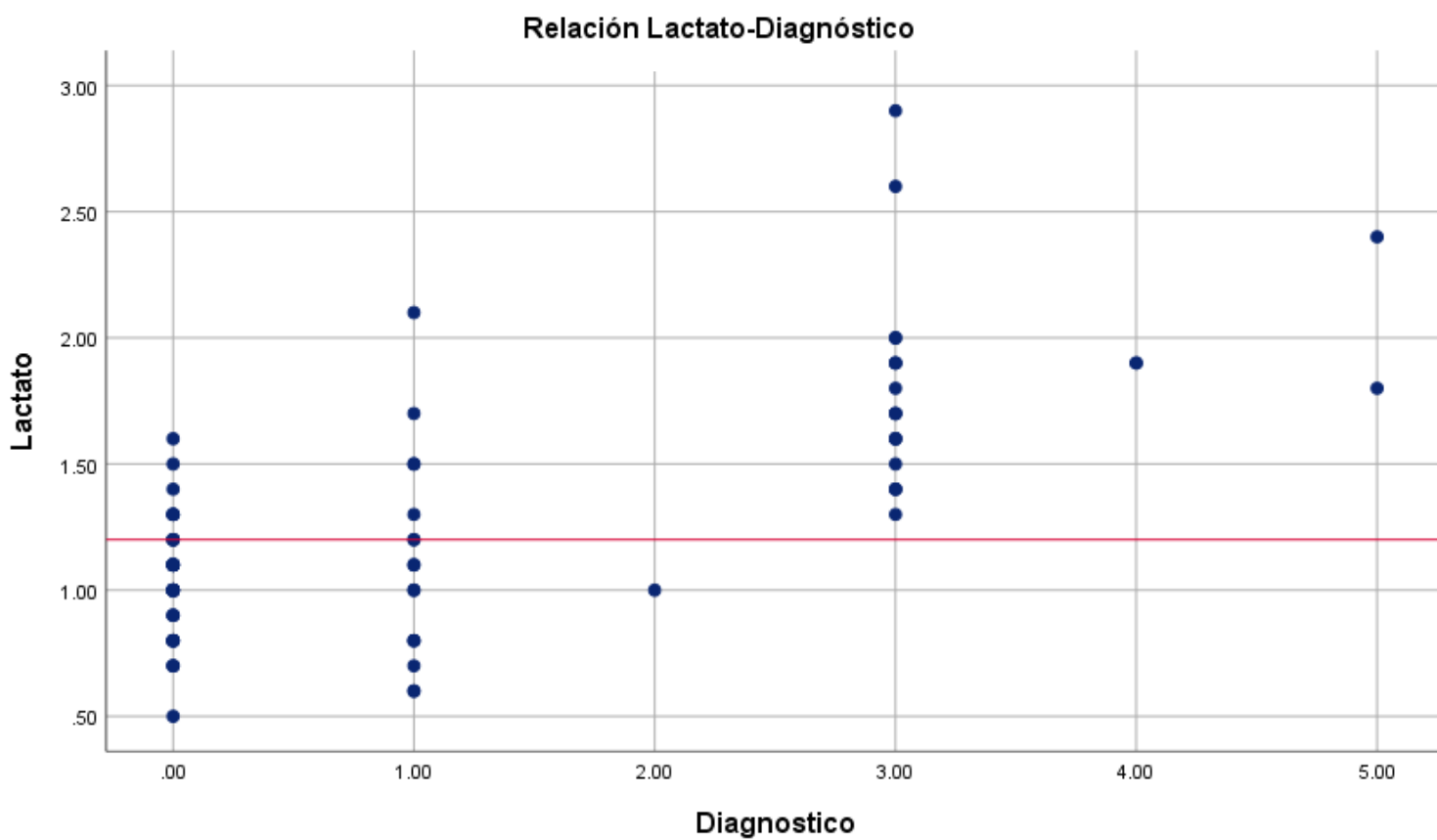
Tabla 3. Codificación de grado de severidad

En la Gráfica 4 se muestra la distribución de lactato para cada uno de los subgrupos.



Gráfica 4. Relación lactato – diagnóstico

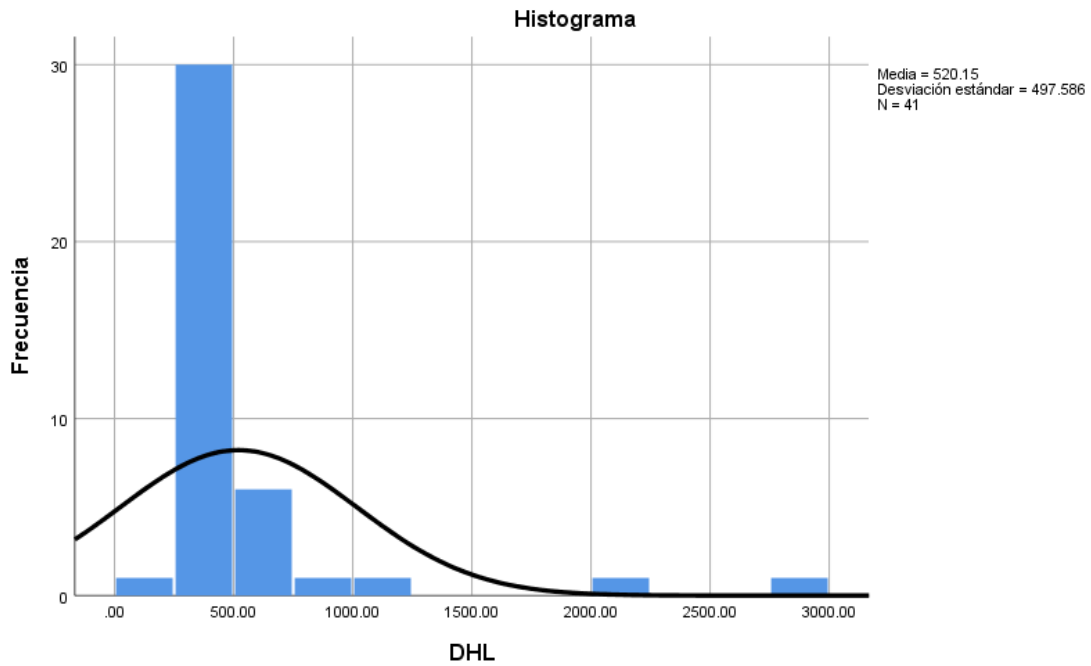
Estos datos se representaron en una gráfica de dispersión de puntos (Gráfica 5) donde se aprecia la distribución de niveles séricos de lactato, y permite apreciar visualmente la relación del nivel de lactato con el diagnóstico y con el nivel normal, representado en una línea horizontal roja.



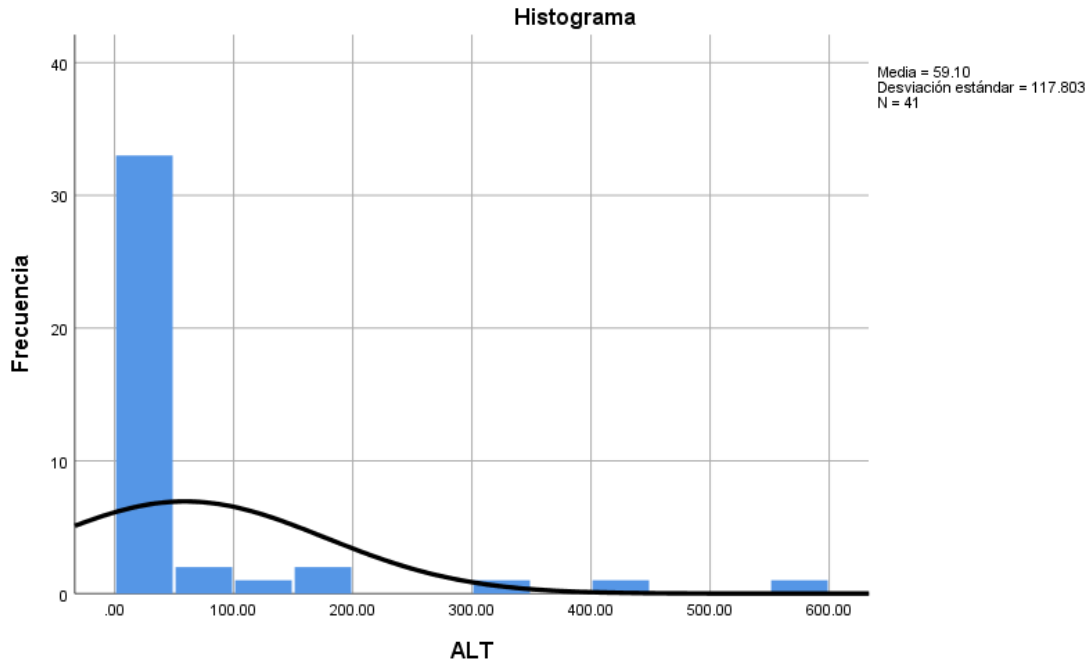
Gráfica 5. Relación lactato diagnóstico.

Correlación lactato – marcadores de severidad

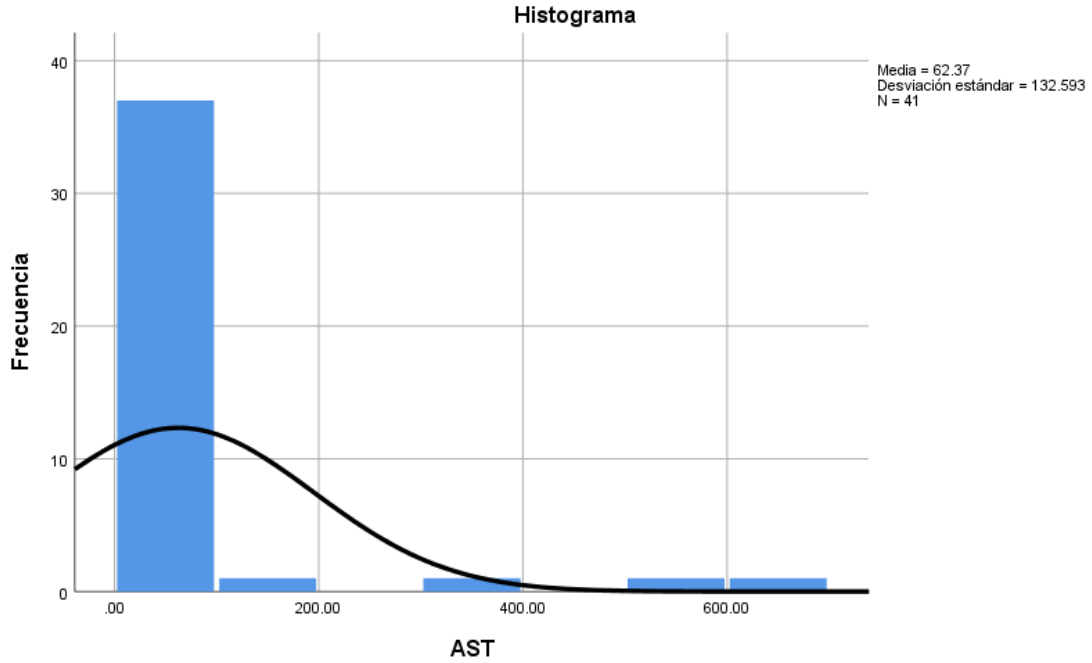
Para analizar la correlación del nivel de lactato con la severidad de la enfermedad, se analizó la diastribución de valores de cada criterio para las pacientes enfermas (Gráficas 6-11). Posteriormente, se realizó la prueba de correlación de Pearson (Tabla 3), que mostró un resultado de 0.725, lo que debe interpretarse como una correlación positiva considerable.



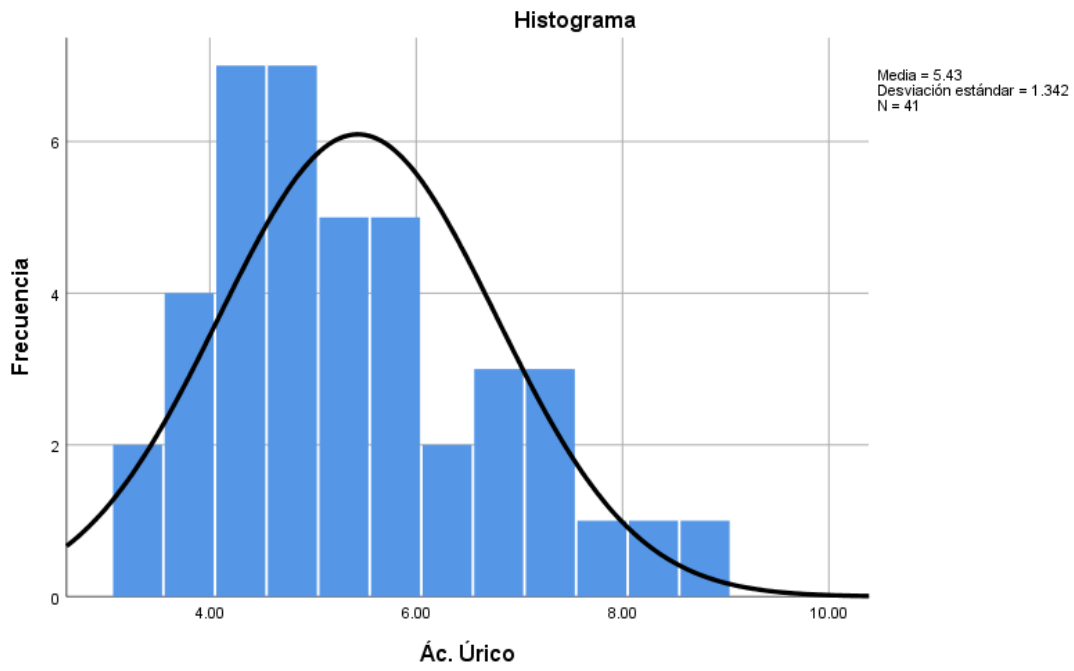
Gráfica 6. DHL en pacientes enfermas



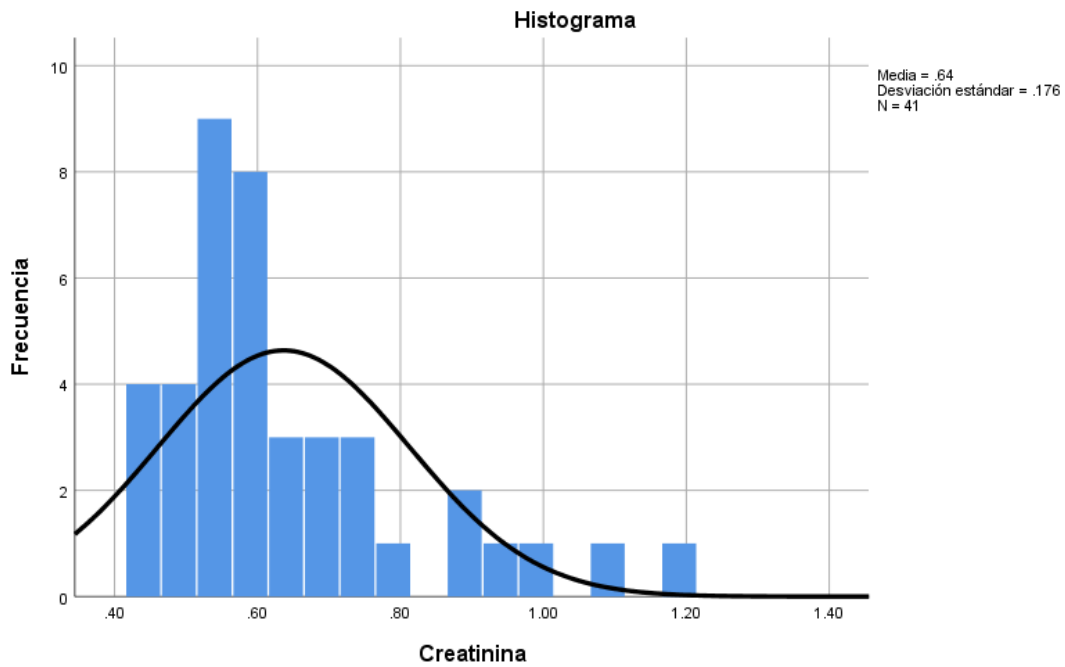
Gráfica 7. ALT en pacientes enfermas



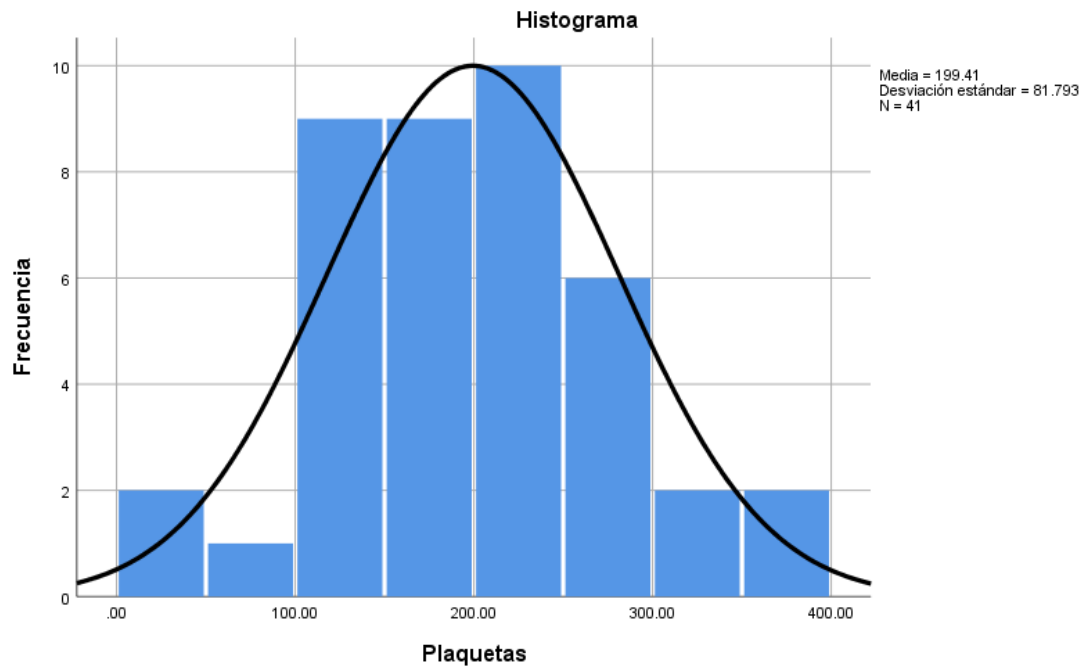
Gráfica 8. AST en pacientes enfermas



Gráfica 9. Ác Úrico en pacientes enfermas



Gráfica 10. Creatinina en pacientes enfermas



Gráfica 11. Plaquetas en pacientes enfermas

Correlaciones

Lactato	Correlación de Pearson	1	.725**
	Sig. (bilateral)		.000
	Suma de cuadrados y productos vectoriales	17.990	39.945
	Covarianza	.217	.481
	N	84	84
Diagnostico	Correlación de Pearson	.725**	1
	Sig. (bilateral)	.000	
	Suma de cuadrados y productos vectoriales	39.945	168.810
	Covarianza	.481	2.034
	N	84	84

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 4 Correlación de Pearson Lactato - Diagnóstico

De manera conjunta con la correlación de Pearson se obtiene el coeficiente de determinación, con un resultado de 0.52, lo que se traduce en una mayor severidad de la preeclampsia en función de la elevación del lactato en un 52%, como se muestra en las Tabla 4 y 5.

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación	Estadísticos de cambio				Sig. Cambio en F
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F	gl1	gl2	
1	.725 ^a	.525	.520	.98843	.525	90.784	1	82	.000

a. Predictores: (Constante), Lactato

Tabla 5 Correlación de Person (R y R²)

Por último, se analizó la relación de lactato con los marcadores bioquímicos de severidad cuantificados en el grupo de pacientes enfermas. Mediante el método de correlación de Pearson, mostrado en la Tabla 6, se muestran, en todos los casos, resultados positivos menores de 0.50, lo que debe interpretarse como una correlación positiva débil.

Inferencia de factor de Bayes en correlaciones por parejas^a

			Lactato	DHL	ALT	AST	Creatinina	Plaquetas	Ác Úrico
Lactato	Correlación Pearson	de	1	.330	.282	.282	.154	.191	.014
	Factor Bayes			.903	1.682	1.682	5.180	4.021	8.180
	N		41	41	41	41	41	41	41
DHL	Correlación Pearson	de	.330	1	.376	.376	.283	.351	.331
	Factor Bayes		.903		.445	.445	1.663	.663	.890
	N		41	41	41	41	41	41	41
ALT	Correlación Pearson	de	.282	.376	1	1.000	.227	.414	-.024
	Factor Bayes		1.682	.445		.	2.998	.227	8.124
	N		41	41	41	41	41	41	41
AST	Correlación Pearson	de	.282	.376	1.000	1	.227	.414	-.024
	Factor Bayes		1.682	.445	.		2.998	.227	8.124
	N		41	41	41	41	41	41	41
Creatinina	Correlación Pearson	de	.154	.283	.227	.227	1	-.064	.094
	Factor Bayes		5.180	1.663	2.998	2.998		7.599	6.936
	N		41	41	41	41	41	41	41
Plaquetas	Correlación Pearson	de	.191	.351	.414	.414	-.064	1	.116
	Factor Bayes		4.021	.663	.227	.227	7.599		6.328
	N		41	41	41	41	41	41	41
Ác Úrico	Correlación Pearson	de	.014	.331	-.024	-.024	.094	.116	1
	Factor Bayes		8.180	.890	8.124	8.124	6.936	6.328	
	N		41	41	41	41	41	41	41

a. Factor Bayes: hipótesis nula versus hipótesis alternativa

Tabla 6 Correlación Lactato - Marcadores de severidad

XX. Discusión

La prueba T demostró una diferencia significativa entre las medias de niveles séricos de lactato en grupo de casos vs controles, con $p < 0.05$, lo que confirma que el nivel sérico de lactato es diferente en pacientes con enfermedades hipertensivas del embarazo que en pacientes sanas.

Posteriormente, en los análisis de correlación se analizaron las características de esta diferencia, para ello se asignó un código numérico a los diagnósticos.

Esta clasificación puede crear un factor de confusión debido a que la Eclampsia, a pesar de ser considerada en este momento como un diagnóstico diferente de la PE, y de mayor gravedad, puede ser en realidad considerada como uno de los múltiples matices encontrados en esta enfermedad, en la que dependiendo del órgano blanco afectado se observarán manifestaciones clínicas y bioquímicas diferentes. Por ejemplo, en una paciente con daño hepático se encontrará una elevación de las transaminasas, clasificándola como PE con datos de severidad; mientras que en una paciente con crisis convulsivas, se integrará el diagnóstico de eclampsia, a pesar de que las crisis convulsivas pueden considerarse un dato de daño a órgano blanco, al igual que el daño hepático. Por lo tanto, la diferencia en los hallazgos encontrados en una paciente con PE con datos de severidad frente a una paciente con Eclampsia no debe ser significativa. Mientras tanto, el síndrome de HELLP es considerado por algunos autores como una patología distinta de PE, que al compartir características clínicas con la misma puede englobarse de manera errónea como una manifestación de PE. Dentro del grupo de pacientes enfermas, únicamente el 2.8% presentó eclampsia (2 pacientes) y 2.8% Sx de HELLP (2 pacientes), por lo que no se considera que afecte los resultados de la correlación.

De acuerdo a esta codificación en la prueba de correlación de Pearson se logró especificar que la diferencia de lactato entre los grupos de estudio es positiva considerable; es decir, que conforme aumenta el nivel sérico de lactato en sangre, aumentará también la gravedad de la enfermedad con un coeficiente de determinación de 0.52, lo que se interpreta como una influencia de un 52% de los niveles séricos de lactato sobre el diagnóstico.

Asimismo, en el estudio de correlación entre el nivel sérico de lactato y los marcadores bioquímicos de severidad se encontraron, en todas las combinaciones, resultados mayores que cero, lo que se interpreta como una correlación positiva; es decir, si se presenta elevación de lactato, se presentará también elevación del otro marcador. Sin embargo, en todas las combinaciones el resultado fue menor de 0.50, por lo que se interpreta como una correlación positiva débil, con lo que concluimos que la elevación del lactato se asocia con la presencia y gravedad de la enfermedad, pero no de manera directa con los marcadores típicamente estudiados. Mientras que la elevación de los otros marcadores no es constante para todas las pacientes, la elevación del lactato sí lo es, lo que puede significar que este metabolito está elevado en sangre antes del establecimiento de daño a órgano blanco.

XXI Conclusiones

Con los resultados encontrados en esta tesis, concluimos que existe una relación significativa entre los niveles séricos de lactato con la presencia y gravedad de enfermedades hipertensivas del embarazo. Sin embargo, se requerirá ampliar el estudio para comprobar y establecer la relación estadística entre estos factores.

Específicamente, si esta relación se mantiene positiva, es decir, el lactato tiene niveles séricos mayores en las pacientes enfermas en comparación a las mujeres sanas, lo que corrobora la teoría de hipoperfusión, hipoxia, isquemia y la consecuente activación del metabolismo anaerobio como parte de la fisiopatología de preeclampsia, podría situar al lactato como un metabolito importante en la investigación y en el desarrollo de herramientas clínicas que permitan el diagnóstico y tratamiento oportunos.

Existe una correlación positiva débil entre los niveles séricos de lactato y los marcadores bioquímicos de severidad. Estos dos datos nos pueden hacer pensar que la elevación de lactato podrá encontrarse antes incluso que los primeros síntomas de enfermedad que lleven a la paciente a buscar atención médica, lo que podría establecer la elevación del lactato sérico como un predictor de la enfermedad. Se puede diseñar un estudio que incluya al lactato como marcador predictivo en el periodo de placentación e inmediatamente posterior, si las teorías fisiopatológicas son correctas, desde este momento se podrá encontrar elevación del lactato sérico.

Según los modelos teóricos, por el mismo mecanismo fisiopatológico relacionado con la placentación, este modelo sería útil también para predicción de RCIU.

Con base en estas conclusiones, es posible establecer un modelo matemático que permita predecir la aparición de estados hipertensivos del embarazo en relación a la elevación de lactato. Esto permitiría ampliar el estudio de tamizaje e inicio de profilaxis de encontrarse en semana 16-18, o iniciar algoritmos de tratamiento al utilizarlo como prueba inicial cuando la paciente acude al servicio de urgencias con síntomas iniciales.

A futuro, sería importante también realizar estudios comparativos de lactato y otros marcadores de metabolismo anaerobio en grupos de pacientes divididos en preeclampsia de inicio temprano y de inicio tardío, además de incluir la variable de restricción del crecimiento intrauterino, lo que ayudaría a comprender mejor el proceso fisiopatológico de la preeclampsia y con ello a permitir mejoras en el diagnóstico, tratamiento y calidad de vida para el binomio.

XXII. Limitaciones

Las limitaciones para el desarrollo de la tesis fueron, principalmente, económicas, pues el objetivo tuvo que cambiarse en diversas ocasiones debido a la necesidad de equipos de laboratorio inaccesibles en este medio, para medición de otros factores dignos de análisis para esta patología, como ADAMTS-13, IL-1, IL-6 y TNF α .

Una vez definido el proyecto, la limitación más importante fue la pérdida de pacientes del protocolo por falta de elementos requeridos para el estudio, principalmente gasometría arterial.

XXIII. Referencias bibliográficas

- Abalos E, C. C. (2013). Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1-7.
- Aguilar, A. (2016). PRE-Eclampsia: sFLT1 inhibits no signalling. *Nature reviews, Nephrology*, 440-444.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force. (2013). Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 122-1122.
- Benton, S. (2017). Metabolomics as an important modality to better understand preeclampsia. *Placenta*, 32-40.
- Elizalde-Valdés, V. (2016). Construcción y validación de una escala de factores de riesgo para complicaciones de preeclampsia. *Clin Invest Gin Obst*, 110-121.
- Elliot, M. G. (2016). Oxidative stress and the evolutionary origins of preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*, 75-80.
- El-Sayed, A. A. (2017). Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 593-598.
- Gasso, M. (2005). Valoración de la determinación de la enzima lactato deshidrogenasa en los trastornos hipertensivos del embarazo. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 145-149.
- Guinzberg, A. L. (2017). Las ciencias de la complejidad y la educación médica. *Investigación en educación médica*, 267-271.
- Helmo, F. R. (2018). Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Pathology - Research and Practice*, 7-14.
- Jim, B. (2017). Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Seminars in Nephrology*, 386-392.
- Johanson, C. (2016). Metabolomics: Beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 451-459.
- Karumanchi, A. e. (2017). Preeclampsia: Pathogenesis. *UpToDate*.
- Kay, H. (2007). Hypoxia and lactate production in trophoblast cells. *Placenta*, 854-860.
- Martin, R. (1996). Scaling of the mammalian brain: The maternal-energy hypothesis. *News, Physiol, Sci*, 153-160.

- Montuori, A. (20 de 04 de 2018). *Multiversidad real*. Obtenido de https://www.academia.edu/213724/Edgar_Morins_Path_of_Complexity?ends_sutd_reg_path=true
- Nelson, D. L. (2015). *Lehninger Principios de bioquímica*. New York: Omega.
- Observatorio de mortalidad materna en México. (2015). *Numeralia mortalidad materna en México 2015*.
- Philipps, A. F. (2017). Oxygen consumption and general carbohydrate metabolism of the fetus. En R. A. Polin, *Fetal and neonatal physiology* (págs. 405-418). New York: Elsevier.
- Preeclampsia foundation. (01 de 05 de 2014). Mortalidad Materna International y Preeclampsia: La Carda Mundial de la Enfermedad. Estados Unidos.
- Rana, S. (2017). Pathophysiology of preeclampsia. En R. A. Polin, *Fetal and neonatal physiology* (págs. 1724-1731). New York: Elsevier.
- Robillard, P.-Y. (2003). Eclampsia, preeclampsia and the evolution of the human brain. *Curr. Anthropology*, 130-135.
- Robillard, P.-Y. (2017). Historical evolution of ideas on eclampsia/preeclampsia: A proposed. *Journal of Reproductive Immunology*, 72-77.
- Scioscia, M. (2015). Endothelial dysfunction and metabolic syndrome in preeclampsia: an alternative viewpoint. *Journal of Reproductive Immunology*, 42-47.
- Sibai, B. M. (2018). Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. *UpToDate*.
- Vaiman, D. (2017). Genes, epigenetics and miRNA regulation in the placenta. *Placenta*, 127-133.
- Vitverova, B. (2018). Soluble endoglin and hypercholesterolemia aggravate endothelial and vessel wall dysfunction in mouse aorta. *Atherosclerosis*, 15-25.
- World Health Organization. (2011). Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*.