



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO

DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

**“ALTERACIONES MORFOLOGICAS ERITROCITARIAS EN FROTIS DE
SANGRE PERIFERICA Y SU ASOCIACION CON DAÑO ORGANICO EN
PACIENTES CON PREECLAMPSIA”.**

Trabajo de investigación clínica

Presentado por: Ana Rosa Hernández Peredo

Para obtener el grado de especialista en

Ginecología y Obstetricia

Director de tesis: Dr. Juan Carlos de la Cerda Ángeles

- 2019 -



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.

“ALTERACIONES MORFOLOGICAS ERITROCITARIAS EN FROTIS DE
SANGRE PERIFERICA Y SU ASOCIACION CON DAÑO ORGANICO EN
PACIENTES CON PREECLAMPSIA”.

AUTORA: ANA ROSA HERNANDEZ PEREDO

Vo.Bo.

DR. JUAN CARLOS DE LA CERDA ANGELES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Vo. Bo.

DR. FEDERICO MIGUEL LAZCANO RAMIREZ

DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION

“ALTERACIONES MORFOLOGICAS ERITROCITARIAS EN FROTIS DE
SANGRE PERIFERICA Y SU ASOCIACION CON DAÑO ORGANICO EN
PACIENTES CON PREECLAMPSIA”.

AUTORA: ANA ROSA HERNANDEZ PEREDO

Vo.Bo.

DR. JUAN CARLOS DE LA CERDA ANGELES

DIRECTOR DE TESIS

HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA

AGRADECIMIENTOS

Quiero dedicar este trabajo a mis padres Jorge y Consuelo, por haberme apoyado en todo momento, por sus ejemplos de perseverancia y constancia, por sus consejos, sus valores, por la motivación que siempre he recibido de ellos para superarme y que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mis hermanos Jorge y Eduardo, porque siempre han estado conmigo apoyándome, muy a su manera, pero siempre han estado presentes en las buenas y en las malas.

A mi esposo Diego, por su amor y su apoyo incondicional en todo momento, por su gran paciencia en estos cuatro años, por todos sus consejos, por darme fortaleza cada día para seguir adelante a pesar de los momentos difíciles, pero sobre todo gracias por darme una razón más para seguir superándome, nuestro pequeño hijo Gael. Te amo.

Por último, quiero agradecer a mis profesores por transmitirnos sus conocimientos, por su gran apoyo y motivación para la culminación de nuestros estudios profesionales, sobre todo al Dr. Juan Carlos de la Cerda Ángeles por todo el apoyo brindado para la elaboración de esta tesis.

INDICE

Introducción	1
Material y métodos.....	19
Resultados	22
Discusión	30
Conclusiones.....	32
Recomendaciones	33
Referencias bibliográficas	34

RESUMEN

Objetivo. Conocer la asociación de las alteraciones morfológicas eritrocitarias en el frotis de sangre periférica y el daño orgánico en pacientes con preeclampsia del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Dr. Enrique Cabrera del 01 de marzo al 31 de mayo del 2018.

Material y métodos. Se diseñó un estudio prospectivo, transversal y descriptivo en pacientes con preeclampsia ingresadas por el área de urgencias del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Dr. Enrique Cabrera del 01 de Marzo al 31 de Mayo del 2018. Se les realizó frotis de sangre periférica y se vigilaron los datos clínicos y los datos bioquímicos durante su hospitalización.

Resultados. Se encontró que en las pacientes con preeclampsia que presentaron un frotis de sangre periférica con alteraciones eritrocitarias no tiene asociación a daño orgánico. La principal alteración eritrocitaria encontrada fue la presencia de esquistocitos. El 65.6% de las pacientes presentó daño orgánico mientras que el 34.4% no. El daño orgánico que se presentó con más frecuencia fue a nivel de SNC, seguido por daño hepático y hematológico.

Conclusiones. Las alteraciones eritrocitarias encontradas en el frotis de sangre periférica de las pacientes con preeclampsia no están asociadas a daño orgánico.

Palabras clave. Preeclampsia, Microangiopatía, daño orgánico, alteraciones eritrocitarias.

INTRODUCCION

Los trastornos hipertensivos asociados al embarazo representan la complicación más común en el embarazo, afectando aproximadamente al 15% de mujeres embarazadas y representando casi el 18% de las causas de muertes maternas en el mundo, con un estimado de 62, 000 a 77, 000 muertes por cada año.

Tanto la morbilidad y la mortalidad materna se incrementa en pacientes con embarazo complicado por preeclampsia y posee implicaciones económicas significativas para la familia de la paciente afectada por la enfermedad y para los servicios de salud. ¹

La morbilidad y mortalidad materna asociada a la preeclampsia son debidas a la presencia de hemorragia intracerebral, eclampsia o por disfunción de un órgano terminal, siendo secuelas de la enfermedad la hipertensión secundaria persistente, morbilidad neurológica y alteración renal.

En la actualidad, a la preeclampsia se le considera la enfermedad de las teorías. Se conoce mucho de su fisiopatología, pero se desconocen los factores primarios que desencadenan los fenómenos anormales que derivan en la repercusión sistémica materna, específicamente en la disfunción endotelial, la cual culmina en vasoconstricción grave sistémica y afectación multiorgánica de magnitudes diversas. ³

Actualmente es universalmente aceptado que la preeclampsia es una entidad que en forma secundaria origina microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular que puede ser el detonador principal de la coagulación intravascular diseminada como síndrome intermedio de la vía común que conduce hacia la disfunción multiorgánica.

La microangiopatía trombótica se puede identificar por la presencia de alteraciones morfológicas de los eritrocitos en el frotis de sangre periférica.⁴ Por ello la búsqueda de alteraciones morfológicas de los eritrocitos como presencia de esquistocitos, equinocitos y agregados plaquetarios en el frotis de sangre periférica es un método sencillo de realizar, económico y rápido; que permite anticiparnos a la aparición de alguna alteración orgánica, lo que podría ayudarnos a tomar medidas tempranas terapéuticas para evitar o disminuir este daño orgánico, disminuyendo así la morbilidad y mortalidad materna, reduciendo los días de estancia intrahospitalaria y disminuyendo los recursos humanos y hospitalarios que se requieren para el tratamiento de estas pacientes.

En el Hospital General Dr. Enrique Cabrera en el año 2017, se atendieron un total de 228 pacientes con preeclampsia y 13 pacientes complicadas con eclampsia, presentándose aun casos de muerte materna por dichas patologías, por lo que la atención médica oportuna y adecuada de las enfermedades hipertensivas asociadas al embarazo continúan siendo la piedra angular y una prioridad para la disminución de la morbilidad y mortalidad materna.

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo que afecta a varios sistemas y su fisiopatología sigue siendo desconocida. Se le ha llamado "la enfermedad de teorías" debido a las diversas vertientes que han impulsado las investigaciones hacia esta compleja patología. Las hipótesis del pasado han dado forma a las prácticas médicas actuales.

Un milenio antes de que existiera el término "preeclampsia-eclampsia" cerca de 400 años A.C., Hipócrates afirmó que el dolor de cabeza acompañado por pesadez y convulsiones era grave. Su observación es la primera evidencia de la asociación de una causa específica con un embarazo no sano. A pesar del reconocimiento antiguo de la enfermedad, los únicos remedios efectuados eran intentos para "balancear" los fluidos corporales con dietas especiales, expurgación y sangría médica.

Desde entonces y hasta la segunda mitad del siglo XX, los avances para comprender la preeclampsia eran limitados, pero gracias a los pioneros que laboriosamente buscaron respuestas, con el tiempo se fundó el campo especializado de medicina obstétrica. A finales del siglo XIX, la teoría sobre la causa del trastorno se basó en la presencia de toxinas y los únicos tratamientos recetados para las mujeres que se ingresaban a hospitales de maternidad con dolores de cabeza y edema (el estado pre-eclámptico) seguían siendo sangría y expurgación para prevenir convulsiones y liberar la excesiva cantidad de toxinas.

Finalmente, Bossier de Sauvages De Sauvages (1710-1795) diferenci6 entre convulsiones derivadas de la eclampsia y epil6pticas, sealando que la primera es de car6cter agudo y se remedia al terminarse el periodo en cuesti6n. Demanet (1797) reconoci6 la hinchaz6n extrema en mujeres ecl6mpticas y Pierre Rayer Rayer, (1840) descubri6 prote6nas en la orina, mientras John Lever Lever (1811-1859) mostr6 que la proteinuria era una caracter6stica especifica de la preeclampsia que no se relacionaba con otras enfermedades renales en mujeres no embarazadas. A mediados del siglo XIX, los s6ntomas indicadores, incluyendo dolor de cabeza, p6rdida temporal de la visi6n, dolor intenso en el est6mago y edema en la parte superior del cuerpo contribuyeron al reconocimiento de un estado pre-ecl6mptico (previo a convulsiones) que deber6 llamar la atenci6n del m6dico y que constitu6a una condici6n potencialmente mortal. Sin embargo, no fue hasta la introducci6n del man6metro de mercurio para medir la presi6n arterial de Scipione Riva-Rocci (1896) que conllev6 a la compresi6n de que la preeclampsia era un trastorno hipertensivo. Desde entonces y hasta hoy en d6a, el comienzo repentino de hipertensi6n y proteinuria son los signos predominantes para clasificar la preeclampsia.

La evoluci6n del conocimiento biol6gico durante el siglo XX, la cual se ha acelerado en las 6ltimas dos d6cadas, ha ayudado a cient6ficos a lograr avances en entender los cambios fisiopatol6gicos asociados con el desarrollo de la preeclampsia. Inspecci6n de la placenta y otros 6rganos afectados en conjunto con avances tecnol6gicos, permiten examinar componentes m6s peque1os por

lo cual nos damos cuenta del papel de las arterias espirales, células endoteliales, antioxidantes, proteínas antiangiogénicas y las tendencias hacia la inflamación y disfunciones sistémicas. Aunque las causas de la preeclampsia no se han comprobado, la búsqueda por el origen del trastorno conllevará a un tratamiento definitivo y oportuno.

El sulfato de magnesio ($MgSO_4$) por inyección intramuscular se introdujo a principios del siglo XX y en los años 1920 comenzó a comparado con otros anticonvulsivantes hasta la época de los 90.

Desde la década de los 60 la atención prenatal y el diagnóstico de la preeclampsia siguen en gran parte sin variar. Ya que con dificultad y solo a veces se detectan los signos y síntomas de la preeclampsia, la revisión de la presión arterial y análisis de la orina rutinarios son los medios de monitoreo, si bien imperfectos, más fundamentales. Hoy en día la evaluación fetal es mucho más sofisticada. Tratamientos alternativos han avanzado en las últimas décadas, aunque éstos siguen enfocándose en controlar signos clínicos explícitos y no en curar la causa subyacente: terapia antihipertensiva, sulfato de magnesio, esteroides para la maduración pulmonar fetal, y tratamiento conservador para preeclampsia de aparición temprana. El nacimiento del bebe y expulsión de la placenta representan la única "cura" definitiva y a la vez imperfecta.⁷

Hemos ingresado al Siglo XXI y seguimos sin conocer la etiología de la preeclampsia eclampsia. Por los nuevos conocimientos de la fisiopatología de la

enfermedad, la denominación de hipertensión inducida por el embarazo utilizada en la última década, no se ajusta a los hallazgos clínicos de la enfermedad. Así, mientras la hipertensión es un signo importante del proceso, ella es consecuencia de la enfermedad y no la causa, y parecería tener el papel de compensar la disminución del flujo sanguíneo materno fetal. Además, a pesar de que la proteinuria no siempre ocurre⁸ y el edema se presenta en muchas mujeres sin la enfermedad, se ha preferido regresar al término de preeclampsia eclampsia, por la presencia de estos signos en la enfermedad, aunque todos ellos pueden estar ausentes. En algunas mujeres, la compensación a las variaciones fisiológicas del embarazo se resquebraja y ocurre la enfermedad multisistémica severa que los gineco obstetras, nefrólogos, inmunólogos, cardiólogos, entre otros, conocemos como preeclampsia.

DEFINICION

La preeclampsia es un trastorno multisistémico cuyos criterios clínicos no han cambiado en la última década: edad gestacional mayor de 20 semanas, presión arterial mayor de 140/90 mmHg, tira reactiva con 1+ o muestra aislada de orina con 30mg de proteínas en dos muestras de 4 a 6 h. En ausencia de proteinuria, el diagnóstico de preeclampsia podría establecerse cuando la hipertensión gestacional es asociada con algún dato de severidad los cuales son síntomas cerebrales persistentes, epigastralgia o dolor en cuadrante superior derecho con náusea o vómito o bien trombocitopenia con alteraciones en las concentraciones de enzimas hepáticas. Tabla I.⁵

TABLA I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE PREECLAMPSIA

CONDICIÓN	DEFINICIÓN
Hipertensión arterial	Presión sistólica ≥ 140 y/o ≥ 90 mm Hg de presión diastólica
Asociada a Proteinuria	Mayor o igual a 300 mg. de proteínas en orina de 24 horas, o presencia de 1+ en tira reactiva en una muestra tomada al azar o relación proteína: creatinina > 0.3
En ausencia de proteinuria: Presencia de condiciones adversas	
Trombocitopenia	100 mil plaquetas/microlitro
Creatinina	> 1.1 mg/dl en ausencia de enfermedad renal
Alteraciones hepáticas	Al doble de la concentración normal
Edema agudo pulmonar	

CLASIFICACION

En la actualidad el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG) integra a la preeclampsia con y sin características de severidad, y es recomendable que en la mujer con embarazo y trastorno hipertensivo, sea clasificada la presencia o ausencia de características de severidad de acuerdo a los criterios establecidos por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.

Tabla II. ⁵

TABLA II. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE PREECLAMPSIA CON DATOS DE SEVERIDAD

ORGANO O SISTEMA AFECTADO	COMPLICACIONES SEVERAS
Sistema Nervioso Central	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 160 de presión sistólica y/o ≥ 110 mm Hg de presión diastólica • En dos ocasiones con al menos 15 minutos de diferencia en el mismo brazo, • con la paciente en reposo y sin uso de antihipertensivos previos. • Eclampsia. • Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. • Ceguera cortical. • Desprendimiento de retina. • Glasgow < 13. • Accidente vascular cerebral. • Ataque isquémico transitorio. • Déficit neurológico reversible < 48 horas.

Cardiorrespiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión severa no controlada (Utilizando 3 agentes antihipertensivos). • Saturación de oxígeno 50% por 1 hora, intubación. • Edema agudo pulmonar. • Soporte inotrópico positivo. • Isquemia miocárdica o infarto 		
Hematológico	<ul style="list-style-type: none"> • Conteo plaquetario <50 mil. • Necesidad de transfusión de cualquier producto sanguíneo. 		
Renal	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión renal agudo (creatinina >1.1mg/dl o al doble de la concentración sérica de creatinina). • Indicación de diálisis. 		
Hepático	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción hepática (INR >2 en ausencia de coagulación vascular diseminada). • Elevación de Deshidrogenasa láctica >600UI/ml. • Hematoma hepático o ruptura. 		
Unidad Placentaria	<table border="0"> <tr> <td data-bbox="521 1507 594 1545">Feto</td> <td data-bbox="667 1507 1404 1766"> <ul style="list-style-type: none"> • Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. • Onda A reversa del ductus venoso. • Muerte fetal. </td> </tr> </table>	Feto	<ul style="list-style-type: none"> • Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. • Onda A reversa del ductus venoso. • Muerte fetal.
Feto	<ul style="list-style-type: none"> • Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. • Onda A reversa del ductus venoso. • Muerte fetal. 		

FACTORES DE RIESGO

La probabilidad de preeclampsia con manifestaciones severas aumenta de manera sustancial en mujeres con historia de preeclampsia, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, síndrome de anticuerpos anti fosfolípidos, obesidad, hipertensión crónica o embarazo múltiple. Tabla III. ⁹

La preeclampsia usualmente es más frecuente en primigrávidas. Es probable que, por un mecanismo inmune, la futura madre tolere los antígenos paternos presentes en el líquido seminal; la exposición limitada al espermatozoides contribuiría como factor de riesgo para que la paciente desarrolle preeclampsia. Ello explicaría por qué las mujeres con exposición limitada al espermatozoides (primer coito y embarazo, embarazo tras inseminación artificial, multíparas que cambian de pareja) presenten mayor riesgo de preeclampsia. ¹⁰

Los varones que han engendrado un embarazo complicado con preeclampsia constituyen factores de riesgo para que una nueva pareja desarrolle preeclampsia en una futura gestación (genética paterna). ¹¹

La preeclampsia se puede presentar en grupos familiares, lo cual sugiere un componente genético. En estudios en gemelos, se estima que en 22% a 47% 'se puede heredar' la preeclampsia. Estudios previos han demostrado asociaciones significativas entre preeclampsia y variantes del ADN en la cadena alfa 1 del colágeno (COL1A1), interleuquina-1 alfa (IL1A), mutación del factor V Leiden,

mutaciones de la sintetasa del óxido nítrico endotelial, antígeno leucocitario humano y de la enzima convertidora de angiotensina ^{12, 13}.

**TABLA III. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS PARA
DESARROLLAR PREECLAMPSIA**

Nuliparidad

Extremos de la edad materna (35 años)

Embarazo múltiple

Obesidad

Historia familiar de preeclampsia (madre o hermana)

Enfermedades médicas preexistentes:

- Hipertensión

- Diabetes mellitus

- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

- Enfermedades autoinmunes

- Insuficiencia renal

- Infertilidad

Limitado contacto con el espermatozoide

Genética paterna

Infecciones urinarias

FISIOPATOLOGIA

Se postula que la preeclampsia, sobre todo la de inicio temprano en el embarazo, se desarrolla en dos estadios. El primer estadio (antes de las 20 semanas) involucra una pobre invasión placentaria en el miometrio y la vasculatura uterina; es este estadio no hay manifestaciones clínicas. El segundo estadio se manifiesta por las consecuencias de la pobre placentación, provocado por la relativa hipoxia placentaria y la hipoxia de reperfusión, lo cual resulta en daño al sincitiotrofoblasto y restricción del crecimiento fetal. El eslabón entre la hipoxia placentaria relativa y el síndrome clínico materno incluye una cascada de mecanismos secundarios incluyendo el desbalance entre factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos, estrés oxidativo materno, y disfunción endotelial e inmunológica. ^{14,15.}

La preeclampsia es un síndrome complejo con una amplia variedad en la severidad de los síntomas clínicos y edad gestacional de inicio. La fisiopatología es compleja y ha estado sujeta a investigación por décadas; no sólo depende de las condiciones periconcepcionales, del feto y del genotipo placentario, sino también de la pareja, susceptibilidad paterna y de la capacidad del sistema inmune materno para tratar con el embarazo, así como de factores genéticos. ²

Lo primero que ocurre en un embarazo que se complica con preeclampsia es que el proceso normal de placentación deriva en la hipoperfusión del lecho placentario. Después, en fases muy tempranas del embarazo, el delicado equilibrio entre la producción de factores angiogénicos y antiangiogénicos se

pierde, aunque sus manifestaciones son relativamente tardías. Antes de que esto ocurra, se desencadenan problemas oxidantes locales y sistémicos, y alteraciones en el metabolismo de los lípidos. ³

Hay varios mecanismos claves involucrados que eventualmente conducen al síndrome clínico de preeclampsia: la respuesta inmune en la interfase placenta-madre, placentación superficial con insuficiente remodelación de las arterias espirales uterinas, un desbalance entre factores angiogénicos y estrés oxidativo que desencadena inflamación sistémica. El resultado es insuficiente función placentaria combinado con liberación de factores placentarios dentro de la circulación materna acoplado a una exagerada respuesta inflamatoria que causa una disfunción endotelial generalizada, activación de leucocitos, del complemento y aglutinación. ²

IMPLANTACIÓN ANORMAL Y VASCULOGÉNESIS

Uno de los mecanismos principales en la patogenia de la preeclampsia es el de la insuficiencia placentaria debida a una remodelación deficiente de la vasculatura materna de perfusión en el espacio intervelloso. En un embarazo normal, el citotrofoblasto fetal invade las arterias uterinas espirales maternas reemplazando el endotelio, y las células se diferencian en citotrofoblastos 'endotelioides'.¹⁶ Este proceso complejo resulta en la transformación de vasos sanguíneos de pequeño diámetro y alta resistencia vascular en vasos de baja resistencia y alta capacitancia, asegurando así una distribución adecuada de la sangre materna a la unidad útero-placentaria en desarrollo. En la paciente

predestinada a desarrollar preeclampsia, defectos en este proceso de transformación vascular aún no del todo comprendidos conducen a una entrega inadecuada de sangre a la unidad útero-placentaria en desarrollo e incrementa el grado de hipoxemia y estrés oxidativo y del retículo endoplásmico.

Los mecanismos exactos responsables de la invasión trofoblástica y remodelación vascular defectuosas no están del todo claros; sin embargo, recientes investigaciones permiten entender mejor los mecanismos anteriormente mencionados. Recientemente, investigadores han mostrado evidencia que la señalización NOTCH (NOTCH es una proteína transmembrana que sirve como receptor de señales extracelulares y que participa en varias rutas de señalización con el cometido principal de controlar los destinos de la célula) es vital en el proceso de invasión del trofoblasto y remodelación vascular. La ausencia de NOTCH2 se asociaría con reducción del diámetro vascular y afectaría la perfusión placentaria. Además, los investigadores demostraron en modelos de preeclampsia que los citotrofoblastos endovasculares y perivasculares carecían de JAG1 (que es un ligando del NOTCH2).¹⁷

OXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (NO) es un regulador importante de la presión arterial. La producción de NO está incrementada en el embarazo normal y probablemente relacionada a la vasodilatación fisiológica del embarazo. Se ha postulado que la deficiencia de NO predispondría la ocurrencia de preeclampsia. La inhibición crónica de NO sintetasa en ratas preñadas produce hipertensión asociada con

vasoconstricción renal y periférica, proteinuria, restricción del crecimiento intrauterino y morbilidad fetal, de manera similar a los hallazgos presentes en preeclampsia. 18. Sin embargo, es todavía controversial el concepto de reducción en la producción de NO en la preeclampsia; esto es debido a la dificultad en medir la actividad y producción de NO en la práctica clínica.

DAÑO EN LOS PODOCITOS

La proteinuria relacionada a la preeclampsia se debe al edema de la célula endotelial y a la disrupción del endotelio fenestrado en el podocito renal. Estudios en humanos han demostrado que la expresión de proteínas podocito específicas está afectada severamente en la preeclampsia. Se ha encontrado expresión disminuida de las proteínas podocito-específicas nefrina, proteína glomerular epitelial 1 (GLEPP-1) y ezrina en secciones de tejido renal en mujeres con preeclampsia comparado con pacientes con presión normal o con hipertensión crónica pregestacional. 19. Se ha observado la expresión disminuida de nefrina y sinaptopodina en tejido renal de pacientes que murieron debido a complicaciones de la preeclampsia, comparada con pacientes con presión normal que fallecieron por otras causas no relacionadas a la preeclampsia. 20. La detección de podocitos y de productos podocitarios en orina (podocituria) sugiere que la patología relacionada al podocito es más seria de lo anticipada. 21, 22.

ACTIVACIÓN Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio vascular materno en la paciente predestinada a desarrollar preeclampsia es objeto de variados factores que se generan como consecuencia de hipoxia e isquemia placentaria. El endotelio vascular tiene roles importantes,

incluyendo el control del tono de la capa de músculo liso a través de la liberación de factores vasoconstrictivos y vasodilatadores, así como la liberación de diferentes factores solubles que regulan la anticoagulación, y funciones antiplaquetarias y fibrinolíticas. Se ha encontrado alteraciones de la concentración en la circulación de muchos marcadores de disfunción endotelial en mujeres que desarrollan preeclampsia ^{14,18,23}. Esto sugiere que la preeclampsia es un desorden de la célula endotelial. El hecho que esta disfunción endotelial se pueda demostrar antes que la preeclampsia se desarrolle floridamente apoya esta teoría.

El depósito de plaquetas y fibrina es la causa más frecuente de lesión del endotelio microvascular, llevando a “Anemia Hemolítica Trombótica Microangiopática”, como se describió por primera vez en 1952; treinta años después Díaz de León y col. en México describieron una serie de 70 casos de mujeres con toxemia que desarrollaron microangiopatía trombotica y anemia hemolítica ²⁷; finalmente Weinstein hace referencia al mismo con el acrónimo de Síndrome de HELLP. Según datos publicados por Gomes E, Briones JC y Díaz de León M. en la revista Medicina Critica y Terapia Intensiva México 2002, la Preeclampsia y Eclampsia origina microangiopatía trombotica y hemolisis intravascular, y este puede ser el detonador principal de la coagulación intravascular diseminada conduciendo hacia la disfunción multiorgánica y mortalidad materna.

La microangiopatía-hemolítica se puede documentar mediante el frotis de sangre periférica teñido con un colorante ácido-básico, permite identificar a través de un microscopio convencional la morfología de los eritrocitos espiculados o células de Burr (esquistocitos), los eritrocitos fragmentados (equinocitos), así como la morfología y distribución de las plaquetas, que se encuentran adheridas o aglutinadas en forma anormal. ⁴

ESTUDIOS RELACIONADOS CON EL TEMA

De la revisión realizada en la Unidad de Investigación en Preeclampsia-eclampsia en el Hospital de Ginecología y Obstetricia DIF en el Centro Toluca del Estado de México el año 2000, se concluyó que de 77 pacientes: nueve (12%) con frotis negativo identificando una alteración orgánica, 78 pacientes (88%) con frotis positivo documentando 56 alteraciones orgánicas; el riesgo de probabilidad de alteración orgánica fue de 34; destacando la probabilidad una paciente con preclampsia-eclampsia desarrolle alteración orgánica es 34 veces mayor cuando se asocia a un frotis de sangre periférica positivo. ⁴

Se realizó otra revisión en el Hospital Materno Infantil German Urquidi, en Cochabamba, Bolivia, en el periodo comprendido entre mayo y diciembre del 2016. Consistió en realizar una revisión documentada a través de lista de cotejo de las alteraciones clínica-laboratoriales de cada una de las pacientes; así como la visualización microscópica del extendido de frotis de sangre periférica en búsqueda de esquistocitos, equinocitos y agregados plaquetarios, en donde 54 pacientes el 85% presento esquistocitos, equinocitos y agregados plaquetarios,

considerándose como resultado positivo; el 15% restante no presentó ninguna de estas alteraciones considerándose como resultado negativo. En donde se pudo determinar que existe asociación entre frotis positivo y alteración orgánica; siendo la razón de probabilidad (OR) de 66; traducido en probabilidades es igual a 98.5% de riesgo de alteración orgánica con un frotis de sangre periférico positivo. ²⁸

MATERIAL Y METODOS

Se diseñó un estudio prospectivo, transversal y descriptivo. Se estudiaron a 32 pacientes ingresadas por el área de urgencias del servicio de gineco obstetricia del Hospital General Dr. Enrique Cabrera, que cumplieron con el diagnóstico de preeclampsia, en el periodo comprendido del 01 de Marzo al 31 de Mayo del 2018. El estudio consistió en realizar una revisión documentada a través de lista de cotejo de las alteraciones clínica-laboratoriales de cada una de las pacientes; así como la visualización microscópica del extendido de frotis de sangre periférica en búsqueda de alteraciones morfológicas eritrocitarias, realizado en el laboratorio del Hospital General Dr. Enrique Cabrera.

Las variables que fueron medidas son la presencia o ausencia de daño orgánico, tipo de daño orgánico, frotis de sangre periférica positivo o negativo, tipo de alteración morfológica, edad materna, semanas de gestación, presencia o ausencia de antecedente de preeclampsia en embarazos previos, valor de creatinina, valor de transaminasas, valor de deshidrogenasa Láctica, valor de plaquetas, presencia o ausencia de edema agudo pulmonar y presencia o ausencia de alteraciones del sistema nervioso central.

Los datos obtenidos se registraron en una ficha de recolección de datos como la que se muestra a continuación. Tabla IV.

Tabla IV. Ficha de recolección de datos

<p>1. FOLIO: _____</p> <p>2. NOMBRE (Iniciales): _____</p> <p>3. FECHA DE INGRESO: _____</p> <p>4. EXPEDIENTE: _____</p> <p>5. EDAD: _____</p> <p>6. EDAD GESTACIONAL: _____</p> <p>7. ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA EN EMBARAZO PREVIO Si () No ()</p> <p>8. FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA Positivo () Negativo ()</p> <p>9. TIPO DE ALTERACION MORFOLOGICA ERITROCITARIA</p> <p>ESQUISTOCITOS () EQUINOCITOS () AGREGADOS PALQUETARIOS ()</p> <p>10. PRESENCIA DE DAÑO ORGANICO Si () No ()</p> <p>11. TIPO DE DAÑO ORGANICO</p> <p>1. RENAL Si () No () 2. HEPÁTICO Si () No () 3. HEMATOLÓGICO Si () No () 4. CARDIO-RESPIRATORIO Si () No () 5. SNC Si () No ()</p>	<p>12. VALOR DE CREATININA: _____</p> <p>13. VALOR DE TRANSAMINASAS: ASPARTATO AMINOTRANSFERASA: _____ ALANINA AMINOTRANSFERASA: _____</p> <p>14. VALOR DE DESHIDROGENASA LACTICA: _____</p> <p>15. VALOR DE PLAQUETAS: _____</p> <p>16. PRESENCIA EDEMA AGUDO PULMONAR: Si () No ()</p> <p>17. PRESENCIA DE ALTERACIONES A NIVEL DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: Si () No ()</p>
---	--

Con la información recabada, se realizó una base de datos para posteriormente realizar los análisis estadísticos pertinentes en el paquete estadístico SPSS.

Se realizó estadística descriptiva a los datos recabados de todas las pacientes con preeclampsia, se calcularon frecuencias, porcentajes, medias, desviación estándar y chi cuadrada y se realizaron los respectivos gráficos.

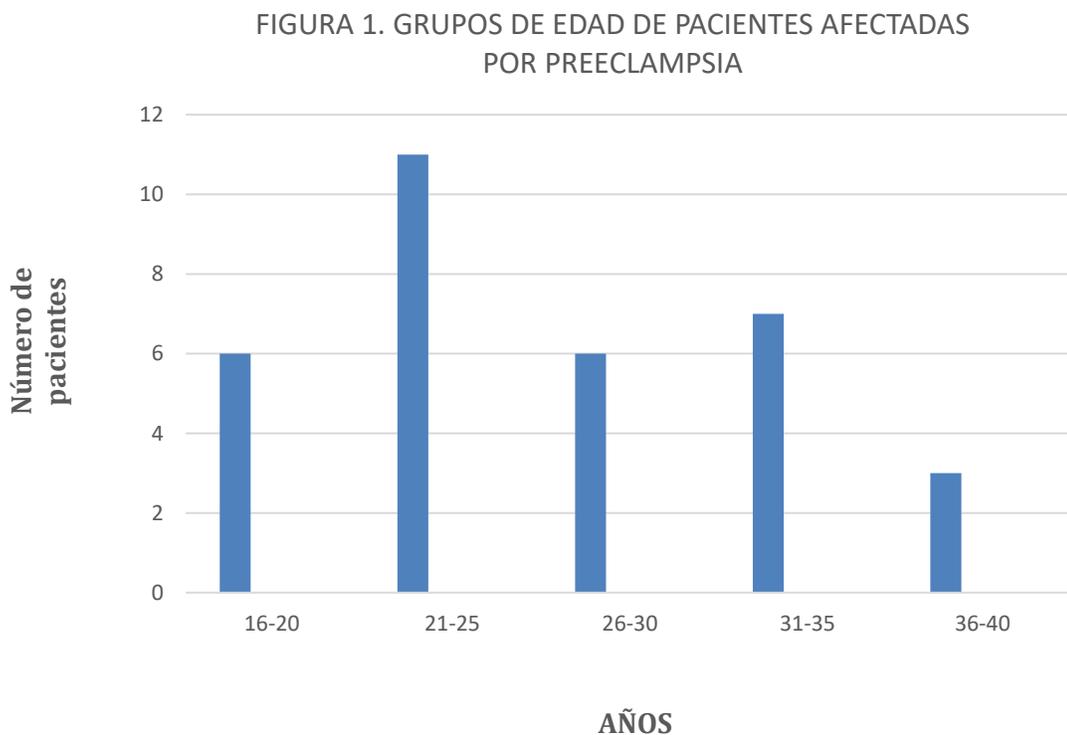
El presente estudio se realizó sin riesgo ético para las pacientes y apegado a la buena práctica médica y ética de acuerdo a la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 32 pacientes, se realizó estadística descriptiva y se obtuvieron frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central a través del paquete estadístico SPSS para Windows versión 20. A continuación se muestran los resultados encontrados.

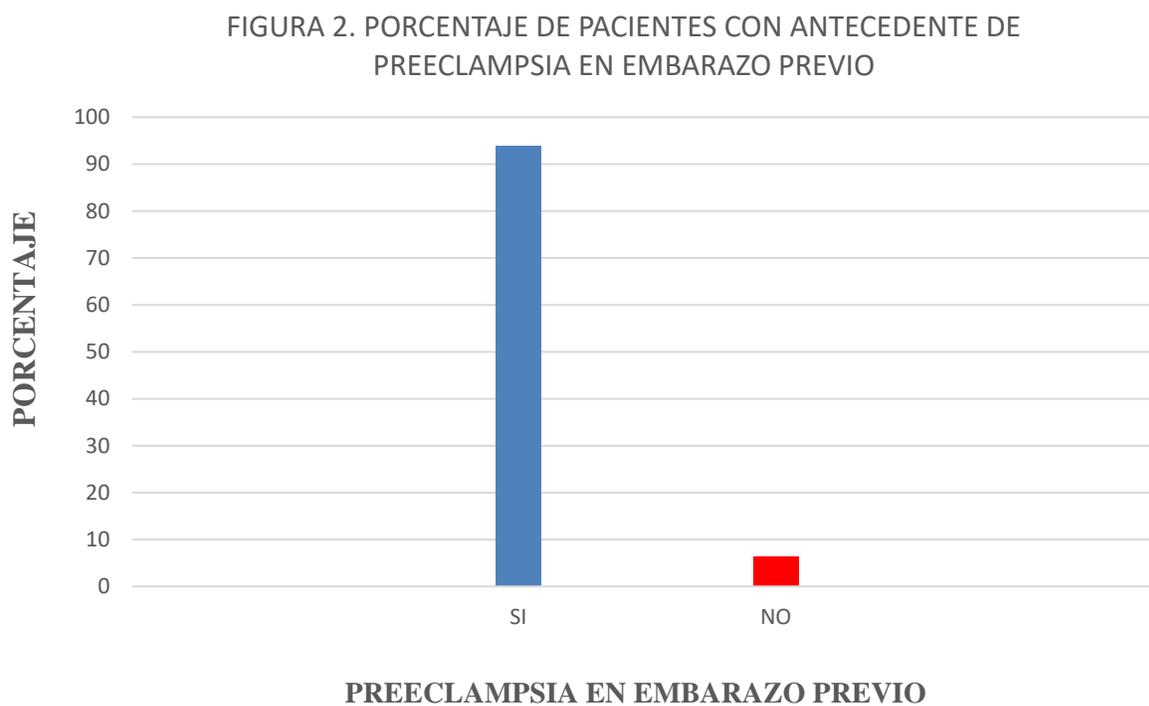
El rango de edad de las pacientes fue de los 16 a 38 años, con una edad promedio de 26.4 ± 6.2 .

Se encontró que el mayor grupo de edad de pacientes afectado por preeclampsia fue de 21 a 25 años como se observa en la figura 1.



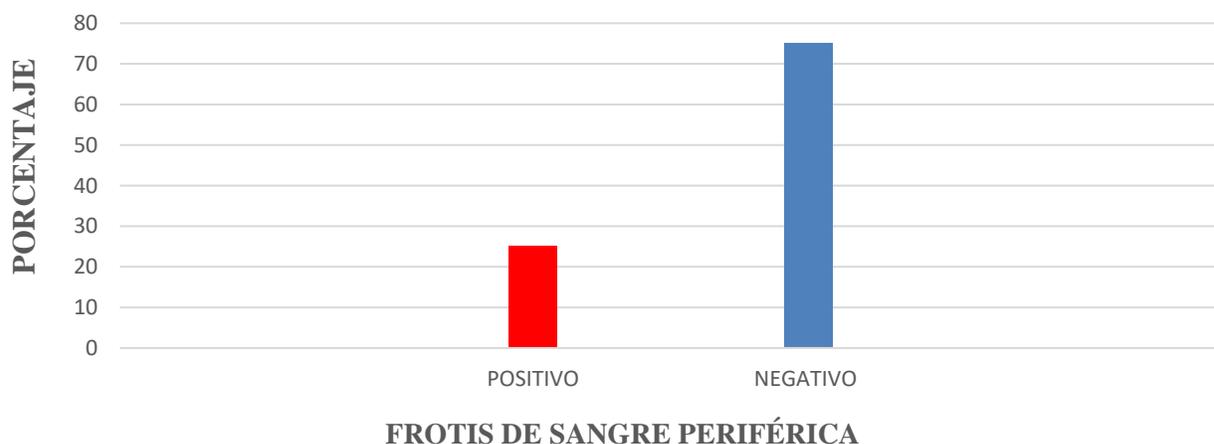
La edad gestacional fue de las 20 a las 41 semanas con una media de 36.3 ± 3.9

El 93.8% de las pacientes (n=30) no presentó preeclampsia en embarazo previo mientras que el 6.3% (n= 2) sí presentó preeclampsia en el embarazo previo, como puede observarse en la Figura 2.



En el 25% de las pacientes (n=8) el frotis de sangre periférica reportó positivo a alteraciones morfológicas eritrocitarias, mientras que el 75% (n=24) fue negativo, Figura 3.

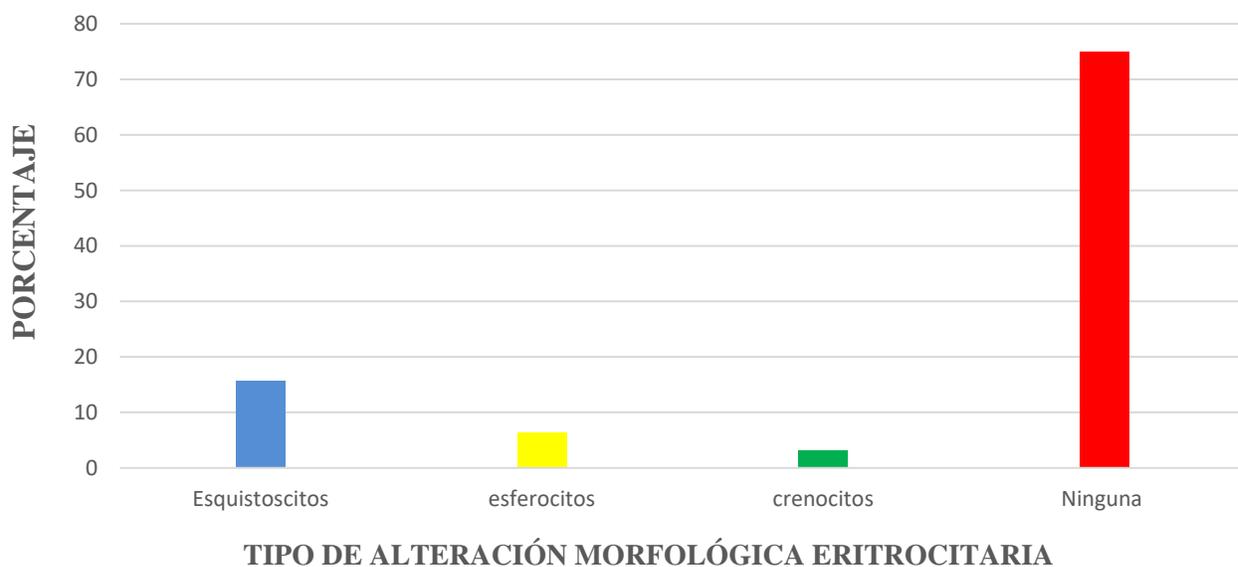
FIGURA 3. PORCENTAJE DE FROTIS DE SANGRE PERIFERICA POSITIVO Y NEGATIVO A ALTERACIONES MORFOLOGICAS ERITROCITARIAS



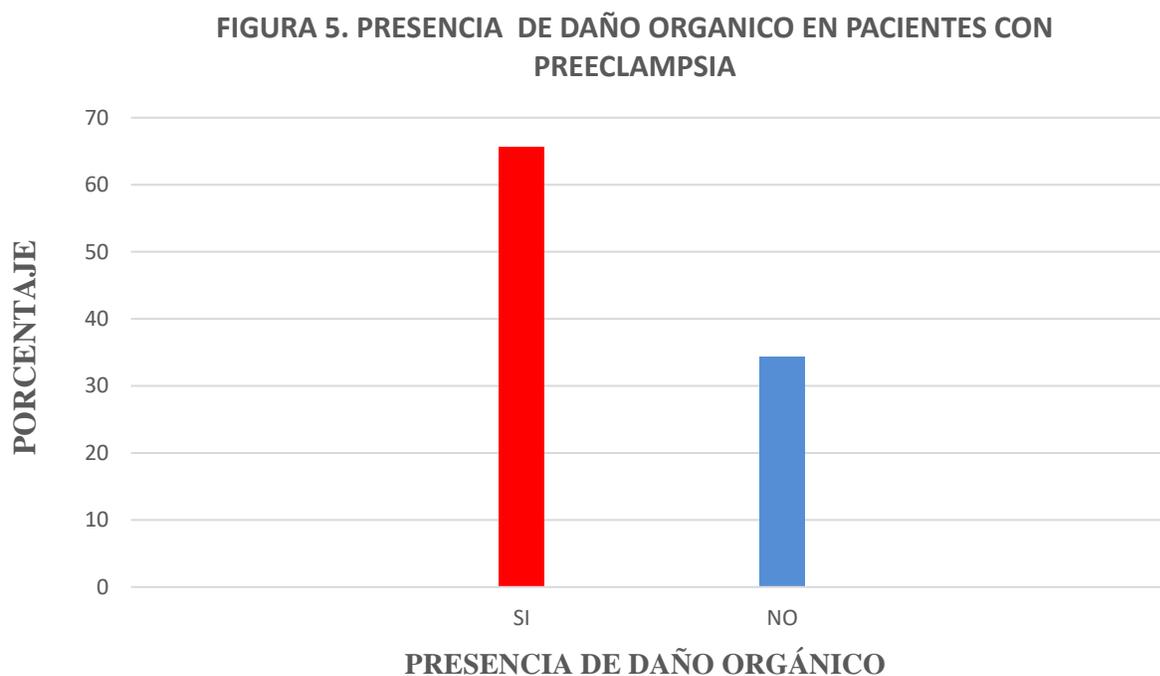
Respecto a las alteraciones eritrocitarias, se encontró que en el 15.6% (n=5) se observaron esquistocitos, en el 6.3% (n=2) esferocitos y en el 3.1% (n=1) crenocitos; mientras que para el 75% (n=24) no se encontró alteración alguna.

Figura 4.

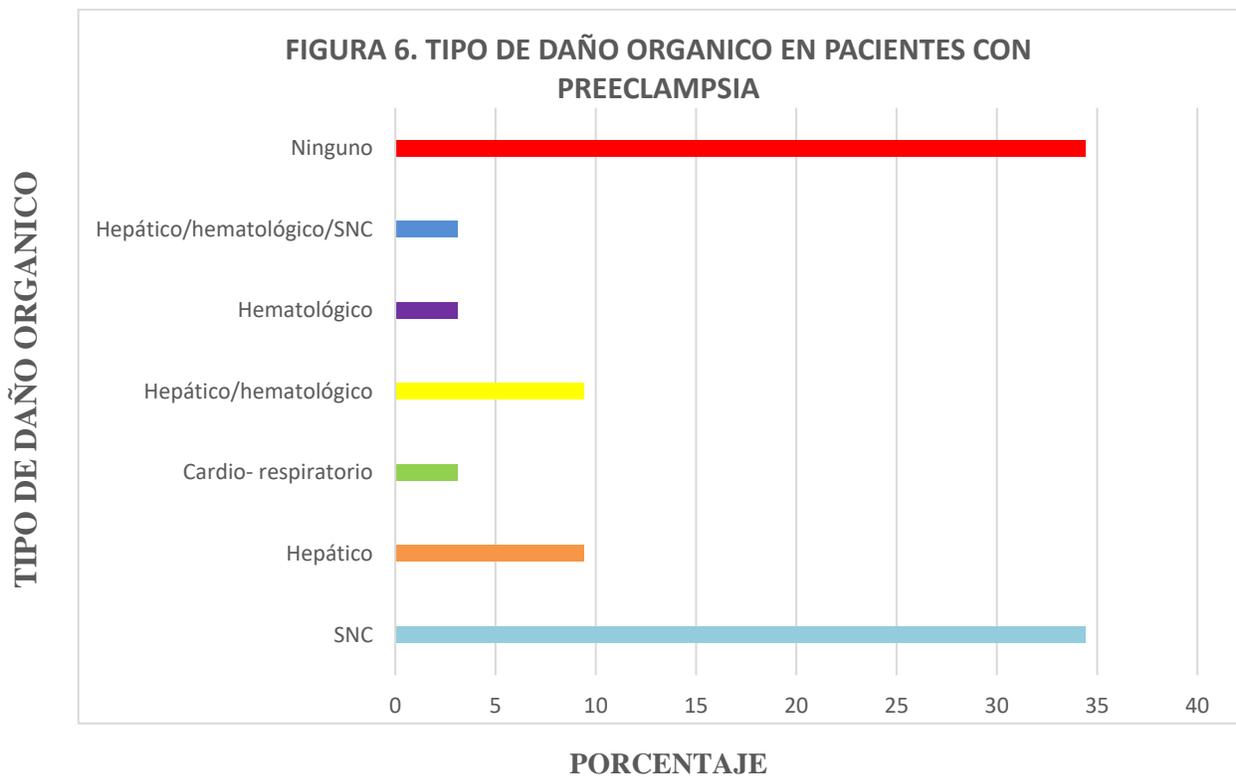
FIGURA 4. TIPO DE ALTERACIONES ERITROCITARIAS ENCONTRADAS EN FROTIS DE SANGRE PERIFERICA EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA



El 65.6% de las pacientes (n= 21) presentó presencia de daño orgánico mientras que el 34.4% (n=11) no, como se observa en la Figura 5.



De aquellas pacientes que presentaron daño orgánico el 34.4% presentó daño a nivel de Sistema nervioso central (SNC), el 9.4% presentó daño hepático y el 9.4% presentó daño hepático y hematológico. Estas fueron las categorías más frecuentes como se observa en la figura 6.



El valor de creatinina fue de 0.4 a 1.0 con una media de 0.6 ± 0.1 como se puede observar en la tabla 5 ; el de Aspartato aminotransferasa (AST) fue de 7 a 402 con media de 74.9 ± 110.3 ; valor de Alanino aminotransferasa fue de 8 a 482 con una media de 110.8 ± 67.7 ; el valor de deshidrogenasa láctica fue de 133 a 689 con una media de 248 ± 141 y el valor de plaquetas fue de 150 000 a 373 000 con una media de $169\ 250 \pm 74024$. Tabla V.

Ninguna paciente presento edema agudo pulmonar.

El 40.6% (n=13) presentó alteración en SNC mientras que el 59.4% (n=19) no lo presento.

TABLA V. VALORES DE LABORATORIO REPORTADOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA					
Tipo de Medición	Creatinina	AST	ALT	DHL	PLAQUETAS
Media	0.61	74.97	67.75	248.00	169,250.00
Desv. típ.	0.12	110.33	110.80	141.87	74,024.83
Mínimo	0.4	7	8	133	150,000
Máximo	1.0	402	482	689	373,000

En la tabla VI se observan 2 casos de pacientes (6.2%) con preeclampsia en embarazo previo y que no dieron positivo en frotis de sangre; y 8 casos (2.5%) que no tuvieron antecedente de preeclampsia previo al embarazo y dieron positivo a frotis.

El resultado de frotis de sangre periférica no está asociada a aquellas pacientes con preeclampsia ($\chi^2= 0.71, 1, p=0.39$).

TABLA VI. CONTINGENCIA ENTRE PRESENCIA DE PREECLAMPSIA EN EMBARAZO PREVIO Y FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA.				
FROTIS DE SANGRE PERIFERICA		PREECLAMPSIA EN EMBARAZO PREVIO		Total
		NO	SI	
NEGATIVO	Recuento	22	2	24
	% del total	68.8	6.2	75.0
POSITIVO	Recuento	8	0	8
	% del total	25.0	0.0	25.0
Total	Recuento	30	2	32
	% del total	93.8	6.2	100.0

Se encontró que el tipo de alteración eritrocitaria no está asociada a aquellas pacientes con preeclampsia en embarazo previo ($\chi^2= 0.71, 3, p=0.87$). Tabla VI.

TABLA VI. CONTINGENCIA ENTRE PRESENCIA DE PREECLAMPSIA EN EMBARAZO PREVIO Y TIPO DE ALTERACIÓN MORFOLÓGICA ERITROCITARIA EN FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA.				
TIPO DE ALTERACION ERITROCITARIA		PREECLAMPSIA EN EMBARAZO PREVIO		Total
		NO	SI	
CRENOCITOS	Recuento	1	0	1
	% del total	3.1	0.0	3.1
ESFEROCITOS	Recuento	2	0	2
	% del total	6.2	0.0	6.2
ESQUISTOCITOS	Recuento	5	0	5
	% del total	15.6	0.0	15.6
NINGUNA	Recuento	22	2	24
	% del total	68.8	6.2	75.0
Total	Recuento	30	2	32
	% del total	93.8	6.2	100.0

La presencia de daño orgánico no está asociado a aquellas pacientes con preeclampsia en embarazo previo. ($\chi^2= 0.23, 1, p=0.63$). Tabla VII.

TABLA VII. CONTINGENCIA ENTRE PRESENCIA DE PREECLAMPSIA EN EMBARAZO PREVIO Y PRESENCIA DE DAÑO ORGÁNICO.				
PRESENCIA DE DAÑO ORGANICO		PREECLAMPSIA EN EMBARAZO PREVIO		Total
		NO	SI	
NO	Recuento	10	1	11
	% del total	31.2	3.1	34.4
SI	Recuento	20	1	21
	% del total	62.5	3.1	65.6
Total	Recuento	30	2	32
	% del total	93.8	6.2	100.0

El resultado del frotis en sangre periférica no se encontró asociado a presencia de daño orgánico ($\chi^2= 5.10, 7, p=0.64$).

TABLA VIII. CONTINGENCIA ENTRE RESULTADO DE FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA Y PRESENCIA DE DAÑO ORGÁNICO.			
FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	PRESENCIA DE DAÑO ORGANICO		Total
	NO	SI	
NEGATIVO	10	14	24
POSITIVO	1	7	8
Total	11	21	32

DISCUSION

La preeclampsia tiene un proceso fisiopatológico común que es la lesión del endotelio vascular, condicionante del desarrollo de microangiopatía trombotica-hemolitica que propicia alteración en el órgano blanco.

La microangiopatía es el sustrato común de un grupo importante de pacientes que desarrollan preeclampsia por lo que contar con una prueba sencilla como el frotis de sangre periférica, permite predecir el impacto multiorgánico que puedan tener estas pacientes.

Los resultados obtenidos en esta investigación muestran que la repercusión más evidente en las pacientes que presentan preeclampsia, son el daño orgánico a nivel de SNC, seguido por el daño a nivel hepático y hematológico.

Se encontró que en la mayor parte de las pacientes estudiadas, el frotis de sangre periférica no presento alteraciones morfológicas eritrocitarias y en las pacientes que mostraron un frotis de sangre periférico positivo a alteraciones eritrocitarias no se encontró asociado a la presencia de daño orgánico. Contrario a lo que se encontró en los estudios realizados en el Hospital de Ginecología y Obstetricia DIF en el Centro Toluca del Estado de México el año 2000, en donde se destaca la probabilidad de que una paciente con preeclampsia-eclampsia pueda desarrollar alteración orgánica con un riesgo 34 veces mayor cuando se asocia a un frotis de sangre periférica positivo. ⁴ Otro estudio que se realizó en el Hospital Materno Infantil German Urquidi, en Cochabamba, Bolivia, también pudo

determinar que existe asociación entre frotis positivo y alteración orgánica; con la probabilidad del 98.5% de riesgo de alteración orgánica con un frotis de sangre periférico positivo. ²⁸

La variación de dichos resultados tal vez está asociada a que se estudiaron un mayor número de pacientes en un periodo de tiempo más largo.

En cuanto a las pacientes que tuvieron antecedente de preeclampsia en el embarazo previo, se encontró que el resultado de frotis de sangre periférica no está asociado a este antecedente, así como tampoco el tipo de alteración eritrocitaria encontrada y la presencia de daño orgánico.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró que en las pacientes con preeclampsia con un frotis de sangre periférica positivo a alteraciones morfológicas eritrocitarias no estaba asociado a la presencia de daño orgánico.

Las alteraciones orgánicas encontradas de mayor frecuencia fueron el daño a nivel de Sistema nervioso central, seguido por el daño a nivel hepático y hematológico.

La mayor parte de las pacientes estudiadas, no presentaron alteraciones morfológicas eritrocitarias en el frotis de sangre periférica.

El antecedente de preeclampsia en el embarazo previo no tuvo asociación con el resultado de frotis de sangre periférica, el tipo de alteración eritrocitaria encontrada y la presencia de daño orgánico.

RECOMENDACIONES

El presente estudio tiene sus limitaciones ya que la muestra estudiada es muy pequeña, por lo que se recomendaría la realización de un estudio prospectivo multicéntrico para la ampliación del número de pacientes estudiadas, así mismo que el estudio sea realizado en un periodo de tiempo más largo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-020-08. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. Actualización 2017.
2. González P., Martínez G et Al. Preeclampsia, eclampsia y HELLP. *Anestesiología en Gineco Obstetricia* Vol. 38. Supl. 1 Abril-Junio 2015 pp S118-S127.
3. Duarte J., Diaz S et Al. Preeclampsia y disfunción endotelial. *Bases fisiopatológicas. Medicina Interna de México* Volumen 22, Núm. 3, mayo-junio, 2006.
4. Gómez E., Briones J., Et Al. Frotis de sangre periférica y alteración orgánica en la preeclampsia-eclampsia. *Cirugía y Cirujanos*. 2000; 68: 159-163.
5. Grinspan S. El estudio del frotis de sangre periférica. *Educación médica continua*. Vol53-4-1985.
6. Mageel, L. Clinical Practice Guideline Diagnosis, Evaluation and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy, 2014.
7. Bell M. La preeclampsia: una historia de 2,400 años. Fundación Preeclampsia., septiembre del 2010.
8. Pacheco J. Disfunción endotelial en la preeclampsia, *Manuales de la Facultad de Medicina* Vol. 64, N° 1 – 2003.

9. Gómez L. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. vol.60 no.4 Lima. 2014
10. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jun; 63(6):534–43.
11. Dekker G, Robillard PY, Roberts C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J Reprod Immunol*. 2011 May;89(2):126–32.
12. Goddard KA, Tromp G Et Al. Candidate-gene association study of mothers with pre-eclampsia, and their infants, analyzing 775 SNPs in 190 genes. *Hum Hered*. 2007;63(1):1–16.
13. Ward K, Lindheimer MD. Et Al. *Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Elsevier, 2009: 51–71
14. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005;46:1243–9.
15. LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):982-8.
16. Damsky CH, Fisher SJ. Trophoblast pseudo-vasculogenesis: faking it with endothelial adhesion receptors. *Curr Opin Cell Biol*.1998;10(5):660-6
17. Hunkapiller NM, Gasperowicz M, Et Al. A role for Notch signaling in trophoblast endovascular invasion and in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Development*. 2011 Jul;138(14):2987-98.

18. LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):982-8.
19. Zhao S, Gu X, Groome LJ, Wang Y. Decreased nephrin and GLEPP-1, but increased VEGF, Flt-1, and nitrotyrosine, expressions in kidney tissue sections from women with preeclampsia. *Reprod Sci*. 2009 Oct;16(10):970–9.
20. Garovic VD, Wagner SJ, Et Al. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Apr; 22(4):1136–43.
21. Garovic VD, Wagner SJ, Et Al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia.
22. Son GH, Kwon JY, Lee S, Park J, Kim YJ, Yun B, Park JH. Comparison of serum and urinary nephrin levels between normal pregnancies and severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Feb;166(2):139–44.
23. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Feb;294.
24. Roberts JM, Bodnar LM, Patrick TE. The role of obesity in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2011 Jan;1(1):6-16

25. George EM, Granger JP: Endothelin, key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2011 Sep;24(9):964-9.
26. Thaete LG, Khan S, Synowiec S, et Al. Endothelin receptor antagonist has limited access to the fetal compartment during chronic maternal administration late in pregnancy. *Life Sci.* 2012 Oct 15; 91, 583-6.
27. Briones-Garduño JC, Herrera-Villalobos JE et Al. Presencia del equinocito en el síndrome de preeclampsia eclampsia. ¿ Manifestación subclínica del síndrome? *Cirugía y Cirujanos.* 2003;71(6):455-9.
28. Torres F, Morales L. Esquistocitos en frotis de sangre periférica como predictor de morbilidad en preeclampsia. *Gaceta Medica Bolivia* 2017; 40(1): 6-9.