



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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3
"DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ"
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

TESIS

**DETERMINACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA ALBUMINA EN MUJERES CON
DIAGNÓSTICO DE PRE ECLAMPSIA CON DATOS DE SEVERIDAD EN HGO3
"VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ" LA RAZA EN EL
PERIODO SEPTIEMBRE 2019- ENERO 2020**

**PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. RAQUEL ARIANI TOLEDO CADARIO

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Doctora Mónica Elizabeth Linarte Basilio

INVESTIGADOR (ES) ASOCIADO(S):

Doctor Edgar Mendoza Reyes

Doctor César Montiel Murguía



CIUDAD DE MÉXICO MAYO 2023



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.

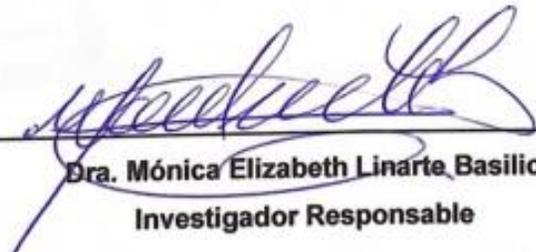
**DETERMINACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA ALBUMINA EN MUJERES CON
DIAGNÓSTICO DE PRE ECLAMPSIA CON DATOS DE SEVERIDAD EN HGO3
"VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ" LA RAZA EN EL
PERIODO SEPTIEMBRE 2019- ENERO 2020
NUMERO DE REGISTRO: R-2022-3504-029**



Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director en Educación e Investigación en Salud



Dra. Verónica Quintana Romero
Jefe de la División de Educación en Salud



Dra. Mónica Elizabeth Linarte Basilio
Investigador Responsable



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3504.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 009 2018072

FECHA Lunes, 28 de noviembre de 2022

Dr. MONICA ELIZABETH LINARTE BASILIO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **DETERMINACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA ALBUMINA EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE PRE ECLAMPSIA CON DATOS DE SEVERIDAD EN HGO3 "VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ" LA RAZA EN EL PERIODO SEPTIEMBRE 2019- ENERO 2020** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3504-029

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Rosa María Arce Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INVESTIGADOR RESPONSABLE

1.- Nombre: Mónica Elizabeth Linarte Basilio
Área de adscripción: Servicio de Tococirugía
Domicilio: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono: 57245900 Extensión 23669
Correo electrónico: monica_linarte@yahoo.com.mx
Matrícula IMSS 98365673

INVESTIGADOR(ES) ASOCIADO(S)

- 2.- Nombre: Edgar Mendoza Reyes
Área de adscripción: Servicio de Perinatología
Domicilio: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono: 57245900 Extensión 23707 y 23708
Correo electrónico: edgar.mendozare@imss.gob.mx
Matrícula IMSS 11494794
- 3.- Nombre: César Montiel Murguía
Área de adscripción: Jefatura de servicio de Ginecología
Domicilio: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono: 57245900 Extensión 23725
Correo electrónico: cesar.montiel@imss.gob.mx
Matrícula IMSS 99150316
- 4.- Nombre: Raquel Ariani Toledo Cadario
Área de adscripción: Dirección de Educación e Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No 3, "Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez" del Centro Médico Nacional La Raza
Domicilio: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono: 5559602053
Correo electrónico: ariani_toledo@hotmail.com
Matrícula IMSS Extranjera

UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO

Unidad: Servicio de Perinatología UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.
3 CMN "La Raza" IMSS. Ciudad de México

Delegación: Norte DF

Dirección: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza
Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Ciudad: Ciudad de México

Teléfono 55-57-24-59-00

}

Dedicatoria

A Dios y a la Virgen por permitirme estar aquí.

A mi familia que son todo para mí y sin ellos esto no sería posible.

A todos los maestros que formaron parte de mi formación.

A las personas que saben que son importantes para mí y que formaron una parte demasiado especial en esta etapa y en mi camino.

Amig@s, Gracias infinitas!

ÍNDICE

1. Resumen integrado _____	9
2. Marco teórico _____	12
2.1 Introducción _____	12
2.2 Epidemiología _____	13
2.3 Factores de riesgo _____	14
2.3.1 Nuliparidad y multiparidad _____	14
2.3.2 Edad materna y preeclampsia _____	15
2.3.3 Historia familiar de preeclampsia _____	15
2.3.4 Relación entre índice de masa corporal (IMC) y preeclampsia _____	16
2.4 Fisiopatología _____	16
2.5 Hemodinámica materna _____	27
2.6 Presión coloidosmótica _____	32
3. Planteamiento del problema _____	42
4. Justificación _____	44
5. Objetivos _____	45
6. Hipótesis _____	45
7. Material y métodos _____	46
7.1 Tipo de estudio _____	46
7.2 Lugar o sitio del estudio _____	46
7.3 Universo de trabajo _____	46
7.4 Criterios de inclusión _____	46
7.5 Criterios de exclusión _____	46
7.6 Forma de selección de los participantes _____	47
7.7 Descripción general del estudio _____	47
7.8 Aspectos estadísticos _____	47
7.9 Variables _____	49
8. Aspectos éticos _____	60
9. Recursos, financiamiento y factibilidad _____	62
10. Cronograma _____	63
11. Resultados _____	64
12. Discusión de Resultados _____	71
13. Conclusión _____	74
14. Bibliografía _____	75
15. Anexos: _____	
12.1 Anexo 1. Consentimiento informado _____	81
12.2 Anexo 2. Instrumento de recolección de datos _____	82

RESUMEN

DETERMINACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA ALBUMINA EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE PRE ECLAMPSIA CON DATOS DE SEVERIDAD EN HGO3 “VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” LA RAZA EN EL PERIODO SEPTIEMBRE 2019- ENERO 2020

Introducción: Los trastornos hipertensivos del embarazo se consideran una de las principales consultas en servicio de urgencias, así como una de las principales causas de ingreso a las unidades tocoquirúrgicas. Esto representa un alto índice de complicaciones derivadas de este padecimiento durante el embarazo y puerperio, motivo por el cual es indispensable un diagnóstico y manejo oportuno para tratar de disminuir consecuencias a largo plazo y estancia hospitalaria.

Objetivo: En pacientes con diagnóstico de Preeclampsia con criterios de severidad: (1) Comparar la tensión arterial, albúmina, globulina, proteínas totales, creatinina, la presión coloidosmótica, el índice de Briones y el uso de antihipertensivos (tipo, número y dosis) en pacientes que recibieron albúmina intravenosa vs pacientes que no la recibieron. (2) En las pacientes que SI recibieron albúmina intravenosa: comparar la tensión arterial, albúmina, globulina, proteínas totales, creatinina, la presión coloidosmótica, el índice de Briones y el uso de antihipertensivos (tipo, número y dosis) al momento del diagnóstico y a los días 1, 3, 5 y 7 del diagnóstico de la enfermedad.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal. Se seleccionaron expedientes clínicos de pacientes hospitalizadas en UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” durante el período comprendido entre el 1 de Septiembre 2019 al 31 de Enero 2020, con diagnóstico de Preeclampsia con criterios de severidad tanto clínica como bioquímicamente; no se incluyeron a pacientes con hipertensión gestacional, hipertensión arterial crónica, eclampsia, HELLP, hígado graso agudo del embarazo y con colestasis intrahepática del embarazo. Las variables a medir fueron: cifras tensionales; así como valores de laboratorio, con énfasis en albúmina, globulina, proteínas totales, creatinina, presión coloidosmótica y el índice de Briones

mediante fórmulas establecidas; de igual forma el uso de antihipertensivos (tipo, número de antihipertensivos, reducción de dosis). Para la estadística descriptiva: en el caso de las variables cuantitativas se describe medidas de tendencia central (medias con desviaciones estándar o medianas con rangos según sea la distribución de los datos) y para las cualitativas frecuencias simples y proporciones. Para la estadística inferencial: Pruebas t de student para muestras independientes o prueba U de Mann Whitney, y ANOVA para muestras emparejadas o Friedman, según la distribución de los datos. Se usó paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 22 y se consideró significativo los valores de $p < 0.05$.

Resultados. Se incluyeron 179 pacientes. Al diagnóstico, la frecuencia de tensión arterial baja fue del 97.2%. Los niveles de albumina baja fueron 58.7% (n=105), globulina baja en 49.7%, proteínas totales bajas fueron del 41.9%, la concentración de AST y ALT fueron normales en 67%. El 36.9% mostro una presión coloidosmótica baja. El índice Briones bajo fue del 49.7%. El uso de antihipertensivos la media fue de 2 antihipertensivos por paciente, aquellos con dosis alta fueron 89.9%. El uso de albumina de las pacientes de estudio, el 27% (n=48) recibieron albumina y el 73% (n=131) no recibieron tratamiento. Al diagnóstico al estratificar por grupos Con albumina y Sin albumina, las proteínas totales en concentraciones normales fueron mayores el grupo con albumina comparado con el grupo sin su uso (22.9% vs 9.2% respectivamente, $p=0.046$). La presión normal fue reportada en 27% en el grupo con albumina y solo el 13% en el grupo sin albumina ($p=0.039$). El índice briones fue estadísticamente más bajo en el grupo con albumina comparado con aquellas sin el tratamiento (66.7% vs 43.5%, $p=0.005$). La muestra fue disminuyendo conforme la estancia hospitalaria fue incrementando en días. La n de pacientes en el grupo con albumina al día 3 n=48, día 5= 28 y día 7= 17. En el grupo sin albumina la muestra al día 3 n= 131, día 5= 70 y día 7=33.

Conclusión. La determinación de la utilidad de la albumina en mujeres con diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad se logró evidenciar en la mejoría en la presión coloidosmótica y por ende en la albúmina, lo que nos lleva a reducción en estancia hospitalaria y uso de antihipertensivos mejorando la clínica de la misma. Aunque el estudio incluyó pocas pacientes en un período corto de tiempo, sería de gran utilidad continuar realizando investigaciones prospectivas y analizando diversas variables en nuestra población con el fin de establecer protocolos de tratamiento en beneficio de la paciente.

Palabras clave: Utilidad, albumina, pre eclampsia, datos de severidad.

MARCO TEÓRICO

2.1 Introducción

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una de las principales causas de mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. Aproximadamente la Preeclampsia complica del 2 al 8% de los embarazos a nivel mundial ⁽¹⁾. En América Latina y el Caribe, los trastornos hipertensivos son responsables de casi el 26% de las muertes maternas, mientras que en África y Asia contribuyen al 9% de muertes. Aunque la mortalidad materna es mucho menor en los países de ingresos altos que en los países en desarrollo, el 16% de las muertes maternas pueden atribuirse a trastornos hipertensivos ^(1, 2).

La Preeclampsia es un trastorno del embarazo asociado con hipertensión (una presión arterial sistólica de 160 mm Hg o presión arterial más alta o diastólica de 110 mm Hg o mayor) de nueva aparición, normalmente ocurre después las 20 semanas de gestación y cercano al término del embarazo. Generalmente está acompañada de proteinuria de nueva aparición, hipertensión y otros signos y/o síntomas, sin embargo, este puede presentarse sin necesidad de presencia de proteinuria ⁽³⁾.

Aunque se considera que es necesario que esté presente tanto la hipertensión y la proteinuria para el diagnóstico de Preeclampsia, otros criterios también son importantes. Por ejemplo en la hipertensión gestacional, se puede llegar a diagnosticar Preeclampsia si presenta alguna de las siguientes características graves: trombocitopenia (recuento de plaquetas menor de $100.000 \times 10^9 / L$); función hepática alterada, según lo indicado por concentraciones sanguíneas anormalmente elevadas de enzimas hepáticas (hasta el doble del límite superior de la concentración normal); dolor en cuadrante superior derecho persistente grave o dolor epigástrico no explicado por otras causas; insuficiencia renal (concentración de creatinina sérica más de 1,1 mg / dL o una duplicación del concentración basal en ausencia de enfermedad renal); edema pulmonar; o dolor de cabeza de nueva aparición que no responde al Paracetamol y no se explica por diagnósticos alternativos o alteraciones visuales ⁽⁴⁾.

La proteinuria en el embarazo se define como 300 mg / dL de proteínas o más en una colección de orina de 24 horas, o una relación de proteína a creatinina de 0,30 o más. Cuando los métodos cuantitativos no están disponibles o se requieren decisiones rápidas una lectura de la tira reactiva de proteína en la orina puede ser sustituido ^(4, 5). Sin embargo, el análisis de orina con tira reactiva tiene un alto resultados de pruebas falsos positivos y falsos negativos. Un resultado de prueba de 1+ proteinuria puede ser un falso positivo en el 71% de los casos en comparación con el límite de 300 mg en la recolección de orina de 24 horas, e incluso 3+ de resultado de la prueba de proteinuria pueden ser falsos positivos en el 7% de los casos. Si el análisis de orina es el único medio disponible para evaluar la proteinuria, entonces mejor se debe usar un resultado de 2+ como valor discriminante ⁽⁶⁾.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Durante años diversas hipótesis sobre la etiología y fisiopatología sobre Preeclampsia se han reportado sin tener hasta el momento un consenso aceptado ⁽¹⁾.

Las complejidades de definir la Preeclampsia afectan la precisión en la determinación de su incidencia, especialmente en diferentes países. La verificación es incompleta en países de bajos o ingresos medios y la estandarización de precisión diagnóstica es casi imposible ⁽³⁾.

Una estimación global derivada de datos de casi 39 millones de embarazos sugiere una incidencia de 4.6%. Se encuentran amplias diferencias regionales, con un informe de incidencia tan baja como 0.4% en Vietnam ⁽⁷⁾. La condición es especialmente común en mujeres indígenas o con ascendencia del África Subsahariana ⁽⁸⁾.

Según el Observatorio de mortalidad materna, la Preeclampsia es la tercera causa de muerte materna en México (11.6%), después de COVID-19 confirmado (42.7%) y COVID-19, virus no identificado (2.2%) ⁽³⁾.

Para la OMS, de 2 a 8% de las embarazadas puede presentar esta complicación médica del embarazo; en México, su prevalencia es de 5 a 10% ⁽⁹⁾.

2.3 FACTORES DE RIESGO

Se han asociado una variedad de factores de riesgo con mayor probabilidad de Preeclampsia. Sin embargo, es importante recordar que la mayoría de los casos ocurren en mujeres nulíparas sanas con o sin factores de riesgo obvios. Aunque el papel preciso de interacciones genético-ambientales sobre el riesgo y la incidencia de la Preeclampsia no está claro, los datos emergentes sugieren la tendencia a desarrollar Preeclampsia por componente genético ⁽¹⁾.

2.3.1 Nuliparidad y multiparidad

Se reporta que aproximadamente 600 mil mujeres fallecen cada año en el mundo por causas maternas. En los países en vías de desarrollo, la relación con el total de muertes es de 1 por cada 48 casos, y en los países desarrollados, 1 por cada 1800 casos ⁽¹⁰⁾.

Recientemente una publicación determinó el efecto de la primipaternidad en el segundo embarazo y concluyó que éste aumentó 30 % el riesgo de preeclampsia/ eclampsia en el embarazo siguiente en comparación con las mujeres que continuaron con la misma pareja. Otros estudios llegaron a demostrar que el tabaquismo, la obesidad y la nuliparidad son los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo ^(10, 11).

Hablando de la nuliparidad, se ha visto que el riesgo de padecer preeclampsia es de 6 a 8 veces mayor que las pacientes multíparas, debido a mala adaptación materna a los antígenos paterno/fetales ⁽⁴⁾. La teoría de una exposición limitada al semen de la pareja es la explicación del mayor riesgo de preeclampsia en mujeres nulíparas, ya que la unidad feto-placentaria contiene antígenos paternos que son extraños para la madre huésped, y serían los responsables de desencadenar todo el proceso inmunológico que provocaría el daño vascular, causante directo de la aparición de la enfermedad ⁽¹²⁾.

Se realizó un estudio observacional analítico prospectivo de casos y controles. Se consideró como población de estudio a toda mujer que recibió atención durante el

parto en el servicio de obstetricia del HNDAC entre abril y junio de 2010. Se estudió 132 casos y 132 controles ⁽⁴⁾. Se concluyó que 90 casos eran primíparas (72.7%), 50 controles eran primíparas (37.8%); 36 casos eran multíparas (27.3%), 82 controles eran multíparas (62.2%), se obtuvo que según los factores de riesgo planteados el antecedente de violencia psicológica y física, así como la planificación del embarazo, la primigravidad, primiparidad, índice de masa corporal y el antecedente de preeclampsia previa estuvieron asociados de manera estadísticamente significativa a los casos de Preeclampsia ⁽¹³⁾.

2.3.2 Edad materna y preeclampsia

La edad materna avanzada, comprendida cuando la gestante supera los 35 años o supera los 40 años es un factor de riesgo cuya asociación representa un riesgo incrementado (hasta dos veces más riesgo cuando la gestante supera los 40 años) para preeclampsia ⁽¹⁾.

Así mismo, Benites-Condor et al. Realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de casos (n=39) y controles (n=78), no pareado, en gestantes hospitalizadas 2010-2011. Encontraron que la edad materna en los extremos de la vida (< 7 controles prenatales) incidían como factores de riesgo de mayor importancia para Preeclampsia ⁽¹⁴⁾.

2.3.3 Historia familiar de Pre eclampsia

Se ha observado que la historia de familiares que padecieron preeclampsia aumenta el riesgo y éste es mayor en hijas y hermanas de mujeres que llegaron a presentar esta patología, con un gran riesgo de 4 a 5 veces más cuando se embarazan ^(3,11).

También se observó que entre un 20 y 50 % de las pacientes que padecieron preeclampsia durante un embarazo anterior, pueden presentar la enfermedad en su siguiente gestación ⁽¹⁵⁾.

2.3.4 Relación de Índice de Masa Corporal (IMC) y preeclampsia

Actualmente la obesidad en el embarazo va en aumento y constituye un factor de riesgo para esta patología. En las mujeres embarazadas, la obesidad se asocia con dislipidemia, disfunción vascular y la inflamación crónica de bajo grado ⁽¹¹⁾. En una revisión realizada por O'Brien y otros, se evidenció que el riesgo de preeclampsia se duplica por cada incremento de 5 a 7 kg/m² del IMC antes del embarazo ⁽¹⁶⁾. En un estudio de corte transversal se evaluó a 60 mujeres que presentaron Preeclampsia a 12 meses de su atención obstétrica, llamó la atención el índice de masa corporal de 33.3 ± 4.7 , por lo que se desglosó el estado nutricional y lo clasificamos desde normal a obesidad grado III y encontramos con estado nutricional normal a sólo cuatro pacientes (6.6%), con sobrepeso cinco pacientes (8.3%), con obesidad grado I catorce (23.3%), con obesidad grado II treinta y cuatro (56.6%) y con obesidad grado III tres pacientes (5.2%) ⁽¹⁷⁾.

2.4 FISIOPATOLOGÍA

Un embarazo exitoso requiere desarrollar una compleja red vascular materna y fetal que permita abastecer la creciente demanda de oxígeno y nutrientes al embrión y, más tarde al feto. Existen tres estadios en el desarrollo vascular placentario: uno inicial de vasculogénesis, uno posterior de angiogénesis no ramificada y uno final de angiogénesis ramificada. La vasculogénesis se define como la formación de novo de vasos nuevos, en tanto que la angiogénesis es la formación de lechos vasculares nuevos a partir de otros preexistentes ⁽¹¹⁾.

A) Isquemia placentaria y aumento de los niveles de fms solubles tirosina quinasa 1 (sFlt-1) y endoglina soluble (sEng):

En el embarazo normal, los citotrofoblastos de la placenta llegan a invadir la pared de las arterias espirales y reemplazan el flujo altamente resistente y las arteriolas se tornan a un sistema vascular de baja resistencia. Esta remodelación es defectuosa en la preeclampsia lo que conduce a la isquemia placentaria. Esto conduce a una

excesiva producción de sFlt-1, el cual se une en la sangre al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y al factor de crecimiento placentario (PLGF) ⁽¹⁸⁾.

El estado de sFlt-1 alto y VEGF / PLGF bajo contribuye al desarrollo de hipertensión ^(11, 18)

También se sabe que la isquemia placentaria induce la secreción placentaria de endoglina, ocasionando así un aumento de los niveles de sEng en la sangre materna. sEng participa en la vía Beta del factor de crecimiento transformante. Así una vez más, el estado de alto sEng contribuye al desarrollo de hipertensión y proteinuria ⁽¹⁹⁾.

B) El estado vasoconstrictivo multisistémico generalizado, oxidativo estrés, micro-émbolos y disfunción de las células endoteliales:

La óxido nítrico sintetasa endotelial (e-NOS) induce la síntesis de óxido nítrico (NO) que actúa vasodilatando el lecho arteriolar. En preeclampsia, hay deficiencia de e-NOS lo cual conduce a vasoconstricción del lecho placentario, la vasculatura renal y los vasos de otros órganos ⁽⁵⁾. La isquemia placentaria en la preeclampsia también se asocia con disminución de la expresión del antioxidante hemo oxigenasa-2 (HO-2) y esto contribuye al aumento del estrés oxidativo, de isquemia y de formación de micro-émbolos.

La preeclampsia también se asocia con una mayor sensibilidad a las acciones vasoconstrictoras de la angiotensina II, esto conduce a la insuficiencia renal.

La endotelina 1 liberada de la placenta es otro potente vasoconstrictor que se incrementa en la preeclampsia.

Otra razón del estado de vasoconstricción en la preeclampsia es el desequilibrio entre el tromboxano A₂ (vasoconstrictor) y la prostaciclina (vasodilatadora).

Una controvertida teoría de la patogenia es la predisposición genética a preeclampsia secundaria a apolipoproteína E (Apo E). Ciertos alelos Apo E están asociados con dislipidemia, lo cual puede contribuir a la disfunción de las células endoteliales. Además, el modelo de ratones homocigotos de apo E-knockout es un

conocido modelo animal de preeclampsia con hipertensión, proteinuria y aumento de la expresión de sFlt-1⁽²⁰⁾.

C) La respuesta inflamatoria sistémica:

Los receptores tipo Toll 4 (receptores TLR4) son más abundantes en la placenta, leucocitos y podocitos renales. Estos receptores son responsables de la inducción de citocinas inflamatorias. La Preeclampsia se asocia a la sobreexpresión de receptores TLR4 en placenta y riñones, lo cual conduce a un aumento de citocinas inflamatorias y disfunción placentaria / renal. Además, niveles muy altos de los receptores TLR4 se asocian con preeclampsia de inicio temprano y Síndrome de HELLP. En madres seropositivas al citomegalovirus (CMV), el monocito es el tipo de célula principal que alberga el virus en estado latente. Estas madres tienen un alto riesgo de reactivación del CMV durante el embarazo y esto contribuye a la sobreexpresión de TLR4. El riesgo de eclampsia es mayor en madres con bajo nivel de Vitamina D. Se sabe que la deficiencia de vitamina D induce reacciones proinflamatorias y la sobreexpresión de receptores TLR4; participando en la patogenia de la Preeclampsia ⁽²¹⁾.

La preeclampsia no solo se asocia con un aumento de citocinas proinflamatorias, sino que también se asocia a una disminución de citocinas antiinflamatorias. Las citocinas proinflamatorias más importantes son interferón-g (IFN-g), factor de necrosis tumoral (TNF-a), y las interleucinas proinflamatorias (IL): IL-1, -2, -6, -8, -15, -16 y -18. De hecho, las pacientes preeclámpicas pueden tener un polimorfismo genético de TNF-a e IL-1 lo que resulta en aumento de los niveles de estas citocinas. Así mismo los reactantes de fase aguda (como la proteína C reactiva) son más altos en la preeclampsia en comparación con el embarazo normal. Finalmente, la preeclampsia se asocia con niveles más altos de proteína sérica de choque térmico 70 (Hsp 70) y el grado de elevación de ésta se relaciona con el grado de elevación de las citocinas proinflamatorias circulantes en la preeclampsia. El resultado final es un estado de respuesta inflamatoria que conduce a edema y extravasación ⁽²¹⁾.

D) Cambios estructurales del glucocáliz y del ácido hialurónico que conduce a una disfunción de la interfaz feto-materna:

El glucocáliz se expresa en la interfaz feto-materna y media las interacciones entre las células fetales y maternas. Las placentas de las mujeres con preeclampsia presentan alteraciones en la composición del glucocáliz que recubre el endotelio y se cree que juega un papel importante en la patogenia del retraso del crecimiento intrauterino. ⁽¹⁸⁾.

La razón de estas alteraciones en la composición del glucocáliz es desconocido, pero pueden estar relacionados con la inflamación sistémica de la Preeclampsia ⁽⁵⁾. El ácido hialurónico (HA) es un componente importante de la matriz extracelular. Normalmente, predomina el HA de alto peso molecular. En la preeclampsia, hay predominio de HA de bajo peso molecular. También se cree que esta alteración participa en la disfunción del endotelio placentario. Syndecan-1 (Sdc1, también conocido como CD138) es un componente de glucocáliz. En la preeclampsia, tanto el soluble como el sdc1 placentario son significativamente más bajos en comparación con los controles. El sulfato de heparano también es un componente del glucocáliz; y es interesante notar que la enzima sulfatante 3-O del heparán sulfato está disminuida en la placenta de mujeres preeclámpicas ⁽²²⁾.

El papel principal de la placenta

El estrés oxidativo del sincitiotrofoblasto, el tipo de célula que forma el epitelio de recubrimiento de las vellosidades placentarias en contacto con la sangre de la madre, es uno de los sellos distintivos, particularmente en los primeros días ⁽²⁾. Cuando se estresa, el sincitiotrofoblasto libera una combinación compleja de factores, incluidos los proinflamatorios, citocinas, exosomas, agentes anti-angiogénicos y ADN fetal libre de células, en la circulación materna. Estas interrumpen la función endotelial materna resultando en una respuesta inflamatoria, Preeclampsia. Diferentes factores estresantes pueden perturbar el sincitiotrofoblasto, pero el principal en el inicio temprano de la preeclampsia es una mala perfusión

uteroplacentaria secundaria a la remodelación defectuosa de las arterias espirales uterinas ⁽³⁾.

Por el contrario, en los casos de aparición tardía la causa más probable es un desajuste creciente entre la perfusión materna normal y las demandas metabólicas de la placenta y el feto, junto con una predisposición materna a la inflamación, un IMC alto y / o una presión arterial alta ^(3, 11).

Desarrollo placentario, remodelación de la arteria espiral y preeclampsia de inicio temprano

Generalmente el proceso de placentación se da en dos pasos en los cuales las arterias espirales,, que ocupan el centro de la placenta, son interrumpidas, invadidas y remodeladas por los trofoblastos entre las 8 y 14 semanas, seguidos de invasión de segmentos en la zona de unión miometrial –vascular más tarde. El resultado final es un aumento en la presión de oxígeno de la placenta pasadas las 10semanas ⁽⁶⁾.

El desarrollo placentario es precoz. Por el final de la tercera semana después de la fertilización, una capa de células trofoblásticas encapsula el concepto y forma la interfaz con los tejidos maternos. Es esencial que un caparazón robusto, ya que sella el concepto y lo protege de niveles excesivos de oxígeno y xenobióticos durante la fase crítica de la organogénesis. El estímulo para esto es el desarrollo del histótropo o derivado de la "leche uterina" de las glándulas endometriales. Estas secreciones, que son ricas en nutrientes y factores de crecimiento mitógenos, se entregan en la placenta donde bañan las primeras vellosidades, que contienen las células progenitoras del trofoblasto ⁽³⁾.

La expresión del factor de crecimiento en las glándulas está regulada al alza durante el embarazo temprano en respuesta a hormonas lactogénicas derivadas del trofoblasto ⁽²⁾.

La placenta es por tanto, capaz de estimular su propio desarrollo a través de un diálogo que involucra la decidua y las glándulas del endometrio. Experimentos de co-cultivo permitirá la identificación del impacto de las señales del trofoblasto en el secretoma de la glándula, y la evaluación del impacto de ese secretoma en la proliferación del trofoblasto y diferenciación ⁽³⁾. El fracaso de ese

diálogo podría causar un desarrollo incompleto de la cáscara del citotrofoblasto y establecer la fisiopatología para la mayoría de las complicaciones relacionadas con la placenta. Cuando es grave, la formación deficiente del caparazón se asocia con aborto espontáneo, incluso en embarazos cariotípicamente normales. Parece probable que, en casos menos graves compatibles también se predispone a la preeclampsia, ya que el caparazón es también la fuente de las células del trofoblasto extraveloso (EVT) que son necesarios para remodelar la arteria espiral materna que finalmente irrigan la placenta. Falta evidencia para apoyar esta hipótesis, pero la elaboración de perfiles revela defectos en la deciduización en mujeres que desarrollan o han experimentado Preeclampsia ⁽²³⁾. Además, el riesgo de preeclampsia aumenta después de dos abortos espontáneos, apuntando a interacciones defectuosas entre el trofoblasto y la decidua.

El EVT surge de la superficie exterior de la carcasa, a través de una transición mesenquimal epitelial parcial, para transformarse en células invasoras caracterizadas por expresión de HLA-G. Las señales y vías de señalización que regulan esta transición no se conocen, pero la capacidad reciente para derivar EVT de las células madre del trofoblasto y de los cultivos de organoides de trofoblasto, proporcionarán una poderosa herramienta para comprender el proceso ⁽²⁴⁾. EVT individual puede migrar a través de las acciones de las metaloproteinasas de la matriz por dos rutas. Inicialmente, la EVT intersticial migra a través del estroma hacia las arterias espirales. Estas son las ramas terminales de la vasculatura uterina dentro del endometrio que finalmente suministran oxígeno a la placenta. En el estado de no embarazada, las paredes arteriales contienen músculo liso extenso que es altamente sensible a estímulos endocrinos y vasoactivos. Durante el embarazo normal, EVT (trofoblasto extraveloso), destruye el músculo liso y la elastina, que son reemplazados por material fibrinoide inerte ⁽²⁵⁾. Los mecanismos que sustentan la remodelación no están completamente entendidos. La presencia de EVT alrededor de la arteria es esencial. Los trofoblastos endovasculares luego pasan por lúmenes de las arterias espirales, formando agregados de células que tapan eficazmente las arterias durante las primeras semanas de gestación ⁽²⁾. Con el

tiempo, la EVT intersticial se mueve a través del estroma para llegar al tercio interior del miometrio donde se fusionan para generar células gigantes multinucleadas estáticas. Muchos estudios se han centrado en el control de esta invasión y han utilizado ampliamente sistemas reduccionistas in vitro que involucra coriocarcinoma y otro trofoblasto. Extrapolar los resultados in vivo es difícil como interacciones locales que ocurren con múltiples células, las citocinas y las glicoproteínas ⁽²⁾. La secuenciación del ARN celular de las células maternas y fetales presente en el lecho placentario durante el primer trimestre ha predicho varias posibles interacciones de receptores-ligando-receptor. Informes sobre el alcance de la invasión en la preeclampsia ha sido conflictiva. Algunos lo describen como superficial, pero otros encontraron que se extiende tan profundo, pero que el EVT no destruye las paredes arteriales. Esta confusión refleja la dificultad de muestrear todas las arterias espirales en el lecho placentario en humanos primitivos el embarazo ⁽³⁾.

La remodelación tiene dos consecuencias principales para el flujo útero placentario. En primer lugar, los segmentos terminales de las arterias se dilatan en forma de embudo a medida que se acercan a la placenta. La remodelación en sí misma tiene un efecto relativamente menor en el volumen de flujo sanguíneo a la placenta, y de ahí la oxigenación ⁽²⁶⁾. Esta reducción es fundamental para evitar daños en las delicadas vellosidades placentarias y microvellosidades, como puede ocurrir durante la perfusión placentaria in vitro si la tasa de flujo es demasiado alta. En segundo lugar, la transformación del trofoblasto de las arterias espirales normalmente se extiende hasta como el tercio interior del miometrio. Por lo tanto, incluye el segmento hipercontráctil de la arteria ubicado en la zona de unión entre el endometrio y el miometrio que restringe la pérdida de sangre durante la menstruación. Este segmento debe ser remodelado para evitar el compromiso del flujo sanguíneo placentario, mientras que los elementos más proximales de la vasculatura uteroplacentaria se dilata bajo otros estímulos ⁽²⁷⁾.

Reconocer que en la preeclampsia la asociación con la remodelación defectuosa de la arteria espiral durante el embarazo temprano fue un gran paso en la comprensión de su fisiopatología.

Sin embargo, posteriores estudios histológicos de biopsias del lecho placentario revelaron que la remodelación arterial no es específica de la preeclampsia, siendo común en los otros trastornos de la placentación ⁽³⁾.

De hecho, las arterias no transformadas se pueden ver en condiciones normales.

Otra lesión arterial, la aterosclerosis aguda, se observa en el final de la gestación en los casos más graves ⁽²⁾. En un examen retrospectivo de 16 345 placentas, la lesión fue encontrada en el 0,4% de los embarazos sin complicaciones, en comparación con el 10,2% de los casos de preeclámpticas, más comúnmente la forma de aparición temprana fue asociada con recién nacidos con restricción del crecimiento ⁽²⁷⁾. La lesión se caracteriza por necrosis fibrinoide y acumulación de macrófagos de la íntima cargados de lípidos. La aterosclerosis aguda no se limita al lecho placentario y puede afectar a cualquier arteria decidua no transformada. La ubicación de las lesiones sugiere que surgen debido a la hemodinámica alterada que ocurre cuando la remodelación es deficiente ⁽²⁸⁾. A diferencia de la remodelación defectuosa en sí misma, la aterosclerosis puede restringir severamente el calibre de los vasos útero-placentarios, limitando el volumen de sangre que ingresa a la placenta y causar infarto con riesgo de muerte fetal. Este efecto se ha visto usando resonancia magnética en casos de preeclampsia de inicio temprano, pero no tardío. La remodelación deficiente de las arterias espirales suele estar asociado con Doppler de arteria uterina de alta resistencia, lo que lleva a la suposición de que uno causa el otro, aunque la física de los determinantes de la forma de onda es complejo ⁽²⁹⁾.

A menudo se pasa por alto que las secciones más proximales de la vasculatura uterina: radial, arqueada y arterias uterinas, sufren una dilatación considerable independientemente de la invasión del trofoblasto. Estos efectos están mediados a través de otros factores, como el estrógeno y el factor de crecimiento placentario ⁽³⁰⁾.

Adaptación vascular uterina comprende más que la remodelación de la arteria espiral

Un meta análisis sobre la histología placentaria mostró que las vellosidades y las lesiones vasculares placentarias estuvieron presentes en 39-42% de pacientes con Preeclampsia, comparado con el 10-19% de embarazos normales, esto nos demostró que la placentación anormal no es prerequisite ni patognomónico de Preeclampsia. Estudios recientes demuestran que las venas y los vasos linfáticos son invadidos en etapas más tempranas que las arterias espirales. Modelos teóricos describen el aumento de velocidad de flujo en el espacio intervelloso de las arterias espirales, sin embargo, la medición de la tensión de oxígeno por vía transabdominal mediante espectroscopio confirmó mejor oxigenación durante la Preeclampsia en el embarazo, contradiciendo el concepto de que la hipoxia placentaria es el gatillo de la cascada de eventos que causan Preeclampsia. En conjunto con el concepto fisiológico de disminución del flujo y menor presión de perfusión debido a un aumento en la resistencia de la arteria uterina, soportan la idea de que la remodelación anormal de la arteria uterina es una consecuencia más que una causa de la perfusión anormal del espacio intervelloso ⁽³⁰⁾.

Cambios placentarios en la Preeclampsia

Las lesiones placentarias macroscópicas en la preeclampsia principalmente reflejan la mala perfusión materna, con infartos de las vellosidades tejido en diferentes etapas de resolución, deposición de fibrina e inflamación ⁽³⁾. Estas lesiones no son específicas del síndrome, un metanálisis encontró que eran de cuatro a siete veces más comunes en embarazos de preeclámpicas que en controles normotensos, con un espectro de patología más grave temprano en comparación con la enfermedad de inicio tardío. A nivel microscópico, hay necrosis focal del sincitiotrofoblasto con pérdida y distorsión de microvellosidades, dilatación de las cisternas del retículo endoplásmico, e inflamación de las mitocondrias. Hiperplasia de las células del citotrofoblasto subyacentes pueden estar presentes, pero algunas células sufren degeneración o apoptosis. No es sorprendente que estas lesiones estén asociadas con el desprendimiento de detritos trofoblásticos. Estas diferencias morfológicas están respaldadas por informes mostrando niveles más altos de estrés placentario a

nivel molecular. Por tanto, el estrés oxidativo y la activación de la respuesta de proteína desplegada (UPR) es mayor al principio que en la preeclampsia de inicio tardío. Una consecuencia de la activación de la UPR es la supresión de la síntesis de proteínas no esenciales, explicando la restricción del crecimiento asociada a menudo con preeclampsia de inicio temprano. Partículas de sincitiotrofoblasto de superficie se liberan en la circulación materna como microvesículas o como exosomas (nanovesículas). El desprendimiento de micropartículas placentarias es mayor en el inicio temprano de preeclampsia que en la forma de aparición tardía, mientras que los niveles de los exosomas en el suero materno aumentan al principio preeclampsia de inicio tardío, pero no de inicio tardío en comparación con controles emparejados por edad. Los exosomas pueden volverse importantes biomarcadores de estrés placentario en un futuro próximo (31).

Del estrés placentario al síndrome materno

En el modelo clásico de dos etapas, el estrés placentario conduce a disfunción de las células endoteliales periféricas maternas, una respuesta inflamatoria sistémica, y el síndrome clínico de preeclampsia. El flujo de sangre a los órganos maternos es reducido, y la evaluación fisiológica indica vasoespasmo, activación de la cascada de coagulación y reducción del volumen plasmático antes de la enfermedad clínica (3).

Numerosos factores placentarios podrían desencadenar el síndrome, pero la ausencia de preclínico dificulta dilucidar su importancia.

Los niveles de estrés de las células placentarias pueden distinguir entre dos condiciones, porque a altos niveles de activación, la unidad placentaria cambia de homeostática a proapoptótica y vías proinflamatorias. Por lo tanto, los niveles más altos de senescencia placentaria, citocinas proinflamatorias en suero materno, ADN fetal libre de células, leptina, restos apoptóticos placentarios, receptor soluble (sFLT) para el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y los niveles más bajos de factor de crecimiento placentario (PIGF) informado en la preeclampsia de inicio temprano en comparación con FGR por sí solo puede reflejar la gravedad de la

iniciación de la mala perfusión materna. Diferencias en las respuestas maternas a estos factores obviamente contribuirán a la clínica ⁽³²⁾.

De los mediadores potenciales enumerados, el equilibrio entre sFLT y PIGF son de particular importancia clínica.

Se cree que los niveles elevados de sFLT se unen y reducen la biodisponibilidad de VEGF para el endotelio materno, perjudicando la producción endógena de óxido nítrico y provocando vasoconstricción ⁽³³⁾.

Por sí mismo, sFLT no causa la activación de las células endoteliales umbilicales humanas in vitro, pero los vuelve más sensibles a las citocinas proinflamatorias. Este efecto sinérgico puede explicar por qué la preeclampsia ha resultado tan difícil de tratar, ya que es probable que los aspectos periféricos del síndrome son causados por una combinación compleja de factores en lugar de un mediador solo.

Debido a la afectación del endotelio, la Preeclampsia es un síndrome sistémico global que afecta a muchos órganos incluyendo el sistema nervioso central, riñón, hígado, y la cascada de la coagulación en diversos grados en diferentes mujeres. Anormalidades metabólicas, que incluyen dislipidemia, resistencia a la insulina e inflamación también son característicos.

Hay diferencias en la gravedad y la tasa de progresión del desorden ⁽²⁾. La preeclampsia puede presentarse como un trastorno leve que progresa lentamente o uno que se desarrolla rápidamente a una condición potencialmente mortal. Cambios en el hígado, glándulas suprarrenales, corazón y cerebro son consistentes con perfusión disminuida, y muchos son idénticos a los encontrados en shock hipovolémico. El cambio histológico en el riñón son característicos: estos se concentran en el glomérulo con hinchazón del endotelio profundo y rotura de la membrana basal y podocitos, lo cual no es visto en ninguna otra forma de hipertensión y que recuerda al síndrome urémico hemolítico (un trastorno trombótico) estos cambios indican que la Preeclampsia no es simplemente un desenmascaramiento de una propensión a la hipertensión. La preeclampsia generalmente se resuelve en breve en el posparto ⁽³⁴⁾.

2.5 HEMODINÁMICA MATERNA

1. Hemodinámica preimplantatoria

El primer cambio que se genera en la circulación materna es una reducción generalizada del tono vascular con una vasodilatación posterior, esto genera que los mecanismos de retención de volumen produzcan una expansión del volumen circulante. Esto se encuentra asociado con un aumento en la eyección cardíaca en las primeras semanas posteriores a la implantación lo que coincide con aumento en el flujo intratorácico. Se debe tener en cuenta que en etapa temprana la remodelación de las arterias espirales es aún incompleta y que el tejido trofoblástico continúa en su lugar. En embarazos que se complican con hipertensión, el aumento temprano de la eyección cardíaca es menos profundo, esto reduce la expansión del volumen del plasma en la Preeclampsia ⁽³⁵⁾.

REGULACIÓN DE LA PRESIÓN SANGUÍNEA

El sistema renina-angiotensina (RAS) participa en la regulación de la presión arterial y el equilibrio corporal de sodio, y en la excreción urinaria de potasio. La función de este sistema es probablemente la modulación regional del flujo sanguíneo que ayuda en la acción de los factores de crecimiento. Se cree que la placenta humana posee un RAS local cuya función es regular la circulación sanguínea del útero y la placenta, los cambios en la expresión del RAS a nivel placentario durante el embarazo participan en algunas alteraciones como la hipertensión gestacional y la preeclampsia-eclampsia. Los genes que participan en el RAS y que han sido relacionados con la preeclampsia-eclampsia son el angiotensinógeno (AGT), la enzima convertidora de angiotensina II (ACE) y el receptor tipo 1 para angiotensina II (AT1)¹¹.

ANGIOTENSINÓGENO

Variante molecular del gen AGT vinculado con la hipertensión arterial esencial. Esta variante consiste en la sustitución de una treonina por una metionina en el residuo

235 del exón 2. Morgan y col. ⁽³⁶⁾. Llevaron a cabo un estudio en el cual analizaron 1266 muestras deciduales extraídas de productos de aborto de embarazos normales de ocho semanas de gestación y 60 muestras de secreción endotelial de mujeres no embarazadas. Los investigadores analizaron la morfología de las arterias espirales y su relación con la variante Thr235 del AGT; los resultados revelaron que este polimorfismo predispone a cambios anormales en las arterias espirales, lo cual representa un suceso potencial para el desarrollo de la preeclampsia-eclampsia. En Japón, Kobashi y cols., buscaron vínculos entre la preeclampsia-eclampsia, varios factores de riesgo y la mutación T235 del AGT⁽³⁶⁾. Los investigadores encontraron que el polimorfismo se asocia con la preeclampsia-eclampsia, independientemente de los factores de riesgo. En otro estudio, Bashford y cols., analizaron a mujeres hispanas con preeclampsia-eclampsia y sin preeclampsia-eclampsia para buscar un posible vínculo entre la afección y los polimorfismos T235 del AGT, cuya frecuencia no fue significativa, y NOS3-A (óxido nítrico sintetasa), el cual mostró una frecuencia significativamente elevada en la preeclampsia-eclampsia ^(11, 35).

ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 1

Se caracteriza por tener dos sustratos (angiotensina I y bradicinina), los cuales ocasionan vasoconstricción. En consecuencia, la actividad elevada de ACE causa hipertensión ^(3,35). La acción de ACE es determinada por un polimorfismo de inserción y delección en la región no codificadora (intrón 16) del gen ACE en el cromosoma 17q23 (ACEI/D). ⁽³⁵⁾. La Presión Coloidosmótica de las proteínas plasmáticas (PCO) es una de las fuerzas hemodinámicas descritas por Starling en 1896 que mantienen una perfusión constante en la circulación capilar. En condiciones fisiológicas, la presión coloidosmótica está determinada por las cantidades normales de las principales proteínas circulantes (albúmina, globulinas y fibrinógeno) y presupone la integridad de la pared capilar como barrera semipermeable. En la preeclampsia-eclampsia, la presión coloidosmótica se encuentra disminuida a partir del vaso espasmo arteriolar, lesión del endotelio capilar y ruptura de su membrana basal, lo que ocasiona fuga de líquido y solutos

incluyendo proteínas (básicamente albúmina) al espacio intersticial. La presión coloidosmótica reducida explica la aparición clínica del edema, derrame de serosas, proteinuria y la hipovolemia de diversos grados que presentan las mujeres embarazadas con preeclampsia-eclampsia. Edema y ascitis son criterios clínicos no necesarios para el diagnóstico de preeclampsia-eclampsia, por la subjetividad de su medición ⁽³⁶⁾. La presión coloidosmótica disminuida en las pacientes embarazadas con preeclampsia-eclampsia se relaciona estrechamente con mayor frecuencia de edema cerebral y pulmonar, especialmente cuando la presión hidrostática intravascular está incrementada. Además, se ha planteado que la presión coloidosmótica baja puede ser un factor predictor de la aparición de eclampsia, el estadio más grave de la enfermedad. Algunos autores han documentado la asociación de la presión coloidosmótica baja con mayores índices de mortalidad materna, lo cual actualmente se encuentra en discusión.

A partir de estos conocimientos se sugiere la restauración de la presión coloidosmótica con la administración de albúmina humana parenteral en las pacientes embarazadas con preeclampsia-eclampsia ^(35,37). A pesar de que esta práctica es controvertida, existen informes a favor de la evidencia de su utilidad cuando se administra a pacientes en estado crítico, principalmente en enfermos hipoalbuminémicos que cursan con daño multiorgánico o en combinación con furosemide en pacientes con lesión pulmonar aguda ⁽³⁷⁾. Sin embargo, en las pacientes embarazadas con preeclampsia-eclampsia no se ha establecido un criterio para practicar la terapia de reemplazo con la administración parenteral de albúmina humana o coloides sintéticos. Al respecto, Briones y colaboradores han propuesto el valor de la presión coloidosmótica <15mmHg o bien el índice de Briones < 0.115 como parámetros de referencia para administrar albúmina o coloides y tratar de evitar el síndrome de fuga capilar y sus complicaciones ^(7,8). Sin embargo, estos criterios recomendados se deben revisar ampliamente ya que la reanimación parenteral no está exenta de complicaciones. La presión coloidosmótica se puede medir utilizando los valores de la concentración de las proteínas totales circulantes o bien de albúmina y globulinas a partir de una muestra de sangre venosa ⁽³⁷⁾.

En nuestro medio, Briones y colaboradores informaron en 1997 que la presión coloidosmótica en mujeres sanas no gestantes en la Ciudad de México fue de 26.9mmHg y en pacientes con embarazo normal de 24 ± 4.4 mmHg⁽³⁸⁾. En el año 2000, este mismo autor encontró que la presión coloidosmótica en 87 mujeres embarazadas con preeclampsia-eclampsia fue de 15.3 ± 4.5 mmHg. Adicionalmente, en el mismo estudio, se calculó la proporción resultante de dividir la presión coloidosmótica (mmHg) entre la presión arterial media (mm Hg), lo que se denominó Índice de Briones, y se encontró que en el embarazo fisiológico de término es de 0.22 ± 0.02 (0.20 a 0.24) y en las mujeres embarazadas con preeclampsia-eclampsia la media es de 0.11 ± 0.03 ⁽³⁷⁾.

Briones y colaboradores propusieron que ambas mediciones (presión coloidosmótica e Índice de Briones) pueden tener utilidad clínica como parámetros de referencia para evaluar cuantitativamente la fuga capilar en las pacientes con preeclampsia-eclampsia^(35, 37).

A nivel cerebral se describe lesión y muerte endotelial, disrupción de la membrana basal arteriolar y capilar, edema peri vascular, fuga de eritrocitos al parénquima, hemorragia petequial difusa y hematomas parenquimatosos, principalmente en territorio de la arteria cerebral media⁽³⁷⁾. El edema cerebral severo es la regla en pacientes eclámpicas que fallecen. La lesión característica, no patognomónica, es la endoteliosis glomerular renal. El endotelio glomerular tumefacto estrecha la luz, el mesangio peri vascular muestra depósito de fibrina, fibrinógeno, inmunoglobulinas y complemento (C3)⁽¹¹⁾ Los túbulos tienen material proteináceo y necrosis epitelial. La recuperación de las lesiones es la regla, sin embargo, puede haber cronicidad por esclerosis glomerular focal y segmentaria. La necrosis cortical renal ocurre en pacientes complicadas con abrupto placentario, ruptura hepática y choque prolongado.^(35, 37) En hígado la lesión más común es la necrosis hemorrágica periportal. Hay extravasación eritrocitaria, pequeños hematomas que pueden confluir y formar un gran hematoma subcapsular asociado a hemorragia masiva por ruptura. En áreas de necrosis hay depósito de fibrina, fibrinógeno, IgG e IgM, complemento (C3) y material proteináceo. Los cambios histopatológicos en placenta revelan

signos de envejecimiento prematuro (apoptosis), degeneración sincicial y congestión de los espacios intervillosos ⁽³⁷⁾. Existe fibrosis y calcificaciones de varios tamaños. La degeneración y trombosis de las arteriolas espirales en la decidua indican un ateroma agudo (aterosis), además muestran hiperplasia e hipertrofia. El infarto rojo es una típica lesión gruesa en la placenta y aparece en 60% de los casos. En cuanto a la implantación, por alguna razón es superficial y no intersticial como en el embarazo normal, lo cual lleva a un defecto en el desarrollo de la red vascular placentaria. La placenta humana (hemocorial) se caracteriza por el intercambio de nutrientes entre madre y feto a través de la barrera placentaria (trofoblasto y endotelio vascular) ^(11, 38).

El endotelio es el primer órgano materno afectado en la preeclampsia-eclampsia, principalmente a nivel renal; inicialmente con disfunción leve y luego daño severo. La economía materna se afecta en general, las lesiones más importantes son a nivel cerebral, cardíaco, pulmonar, hepático y renal. Es de interés señalar que la preeclampsia-eclampsia es el único tipo de hipertensión en el humano que tiene como órgano blanco directo al hígado. La lesión endotelial y vasoconstricción generalizada son la característica de la enfermedad. Se ha demostrado un desbalance entre los mecanismos de vasoconstricción y vasodilatación lo que favorece a los primeros. El efecto citotóxico directo y trombotico del plasma materno ocasionan lesión y muerte endotelial, exposición y disrupción de la membrana basal, fuga transcapilar de líquidos, solutos y macroproteínas (entre ellas albúmina) y aumento del tono vascular. Todo ello ocasiona edema, hipertensión y proteinuria que caracterizan a la enfermedad. ⁽³⁷⁾.

Adicionalmente, los neutrófilos y plaquetas, que en el embarazo normal están activadas, sufren una mayor activación en la preeclampsia-eclampsia. Se adhieren al endotelio y membrana basal expuesta para liberar sustancias tóxicas e iniciar la cascada de la coagulación local y luego sistémica. La exposición de la membrana basal es reconocida como extraña por las inmunoglobulinas IgG e IgM que forman anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolípidinas) que se depositan en la red vascular materna más afectada (cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñón) ⁽³⁹⁾.

2.6 PRESION COLOIDSMOTICA

La presión coloidosmótica del plasma, descrita por Starling en 1986, es la fuerza que ejercen las proteínas plasmáticas para contener el agua y los solutos en el espacio intravascular, esto va a contribuir a la microcirculación permanente corporal; otra acción que realiza es regular la cantidad de agua contenida en los tejidos. La presión coloidosmótica está determinada por las concentraciones sanguíneas de albúmina, globulinas y fibrinógeno. Para su cálculo se consideran la albúmina y globulinas ⁽⁴⁰⁾.

En el embarazo, la presión coloidosmótica del plasma se reduce de manera fisiológica, esto debido al efecto de un fenómeno de hemodilución secundario a la retención de agua y la expansión vascular ⁽⁴⁰⁾. Este fenómeno, sumado al incremento del líquido contenido en el sistema venoso de las extremidades inferiores, explica el edema distal de las mujeres con embarazo normal ⁽⁴¹⁾. En la preeclampsia, la pérdida de las uniones intercelulares, la lesión y muerte de las células del endotelio, la ruptura de su membrana basal, la microtrombosis, vasoespasmo arteriolar incrementan la extravasación de líquido, solutos y proteínas, principalmente albúmina al espacio intersticial ^(37, 40). La disminución de albúmina circulante ocurre por la pérdida urinaria o hacia el intersticio, resultando en la caída de la presión coloidosmótica del plasma. La manifestación clínica resulta en proteinuria anormal (≥ 300 mg/24 horas), edema generalizado que puede llegar a presentarse como anasarca y presencia de derrames a distintos niveles. ⁽⁹⁾. La fuga capilar con hipoalbuminemia y la presión coloidosmótica reducida, la hipoperfusión tisular y el fenómeno trombótico capilar se reconocen como factores adversos en la evolución natural de la Preeclampsia ^(40, 41).

La presión coloidosmótica se puede medir utilizando valores de proteínas totales o de albúmina y globulinas de muestra venosa ^(9,11). Briones y colaboradores demostraron que la PCO en mujeres sanas no gestantes de la ciudad de México fue

de 26.9mmHg y en pacientes con embarazo normoevolutivo fue de 24+/- 4.4mmHg ^(37, 41). Años después encontró que las mujeres embarazadas con preeclampsia- eclampsia fue de 15.3+/- 4.5mmHg. Durante el mismo estudio se calculó la proporción que resulta de dividir la PCO (mmHg) entre la presión arterial media (mmHg) lo que se denominó Índice de Briones ^(10,11). En el embarazo fisiológico de término es de 0.22+/- 0.02 (0.20 a 0.24) y en las mujeres embarazadas con preeclampsia-eclampsia la media es de 0.11+/- 0.03. ⁽¹⁰⁾. Ambas mediciones pueden tener utilidad clínica para evaluar fuga capilar en pacientes con preeclampsia-eclampsia. ⁽⁴¹⁾

La disminución de la presión coloidosmótica puede alterarse por las características de la población: edad, masa muscular magra, índice de masa corporal, dieta, estado nutricional previo al embarazo, cambios gestacionales y la severidad con la que la preeclampsia afecta a las células endoteliales ⁽⁴⁰⁾.

La altitud del área geográfica y las características poblacionales de las pacientes de cada región pueden tener efecto en los parámetros que rigen las manifestaciones clínicas de la enfermedad y la presión coloidosmótica del plasma ⁽⁹⁾. Se realizó una investigación cuyo objetivo fue comparar la presión coloidosmótica del plasma de pacientes con preeclampsia severa residentes de dos áreas geográficas distintas, una situada a 40 m sobre el nivel del mar y la otra a 2250 m. Éste fue un estudio transversal, comparativo y analítico efectuado con pacientes embarazadas, con diagnóstico de preeclampsia severa. El primer grupo de la investigación se integró con pacientes con residencia permanente en la región de Ciudad Obregón, Sonora, situada a 40 metros sobre el nivel del mar. Todas las pacientes acudieron a control prenatal y atención de la preeclampsia al Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Regional 1, del Instituto Mexicano del Seguro en la misma ciudad ⁽⁴⁰⁾. El segundo grupo de estudio se integró con pacientes residentes de la Ciudad de México, ubicada a 2250 metros sobre el nivel del mar, atendidas en unidades de medicina familiar y hospitales de segundo nivel correspondientes a sus domicilios y luego en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Gineco

Obstetricia 3 del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS en la Ciudad de México, donde ingresaron a la unidad de cuidados intensivos para tratamiento médico-quirúrgico de la preeclampsia⁽⁹⁾. La investigación incluyó a las pacientes atendidas entre los meses de noviembre de 2015 a noviembre de 2016.

En todos los casos se consultaron los expedientes clínicos para conocer los datos generales y los reportes del laboratorio clínico a su admisión al hospital para calcular la presión coloidosmótica del plasma y realizar su comparación, en una sola medición ⁽⁴⁰⁾.

En ambas sedes el diagnóstico de Preeclampsia severa se estableció de acuerdo con las recomendaciones emitidas en 2013 por el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y la Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia en el segundo y tercer nivel de atención en México actualizadas en 2017. La presión coloidosmótica del plasma se calculó con la fórmula recomendada por la normatividad del IMSS [presión coloidosmótica del plasma (mmHg) = (albúmina sérica g/dL x 5.54) + (globulinas séricas g/dL x 1.43)] ⁽³⁹⁾.

Se estudiaron 372 pacientes embarazadas con preeclampsia severa, divididas en dos grupos, el primero de 172 con residencia permanente en la región de Ciudad Obregón, Sonora, y 200 residentes de la Ciudad de México. Hubo similitud en la edad materna ($p = 0.0759$), paridad (mediana 2), semanas de embarazo ($p = 0.3501$), presión sistólica ($p = 0.9112$), presión diastólica ($p = 0.8723$) y diuresis de la primera hora ($p = 0.6180$). De igual forma, el tiempo transcurrido a partir de su admisión al hospital hasta la atención del parto también fue similar ($p = 0.1026$). En ambos sitios el embarazo terminó, principalmente, por cesárea [Ciudad Obregón 89.5% ($n = 154$) vs Ciudad de México 97% ($n = 194$)] y por vía vaginal solo en la minoría [Ciudad Obregón 10.4% ($n = 18$) vs Ciudad de México 3% ($n = 6$)] ⁽⁹⁾. El sangrado intraparto resultó similar ($p = 0.1547$) y las complicaciones quirúrgicas ocurrieron en alrededor de 7% en ambos grupos sin casos de muerte materna. Solo se encontraron diferencias en las medias del peso ($p = 0.0009$), talla ($p = 0.0196$) e

IMC ($p = 0.0115$) a favor del grupo de las pacientes residentes en Ciudad Obregón⁽⁹⁾.

Las pacientes residentes en la Ciudad de México tuvieron valores significativamente mayores de hemoglobina ($p = 0.0012$), ácido úrico ($p = 0.0189$), creatinina ($p = 0.0113$), aspartato aminotransferasa (AST) ($p = 0.0033$), alanina aminotransferasa (ALT) ($p = 0.0001$) con diferencia no significativa de la deshidrogenasa láctica (DHL) ($p = 0.0689$). La media de las concentraciones de la albúmina sérica fueron diferentes (Ciudad Obregón 2.49 ± 0.35 vs Ciudad de México 2.81 ± 0.44 g/dL, $p = 0.0208$) al igual que las medias de las globulinas (Ciudad Obregón 2.99 ± 0.57 vs Ciudad de México 2.30 ± 0.48 g/dL, $p = 0.0118$)⁽³⁹⁾.

Por lo que se refiere a la presión coloidosmótica del plasma, la media de las pacientes de Ciudad Obregón fue 18.10 ± 2.18 mmHg (límites 11.88 y 21.80) mientras que para las residentes de la Ciudad de México fue 18.93 ± 2.72 mmHg (límites 10.31 y 23.94), la comparación mostró una diferencia significativa ($p = 0.0016$)⁽⁹⁾. Al momento de calcular la correlación de la presión coloidosmótica del plasma con los diferentes parámetros clínicos y de laboratorio estudiados no se encontraron resultados estadísticamente significativos.

Por último, no obstante que la fórmula del cálculo de la presión coloidosmótica del plasma depende, principalmente, de la concentración de la albúmina sérica y que los resultados de una correlación son los esperados se efectuó la comparación para conocer el dato. Se encontró una correlación fuertemente positiva de la presión coloidosmótica con el nivel de la albúmina sérica tanto en el grupo de pacientes residentes en Ciudad Obregón (0.927) como en la Ciudad de México (0.969), no así para las globulinas^(39, 40).

Ambas ciudades están situadas en el mismo país, pero en dos regiones geográficas totalmente diferentes no solo por su altitud sobre el nivel del mar sino también por una serie de factores económicos, sociales, alimentarios y culturales que pueden repercutir en el estado físico de las mujeres en el periodo pregestacional y durante el embarazo, pero también en la historia natural de la preeclampsia. El perfil epidemiológico de las pacientes estudiadas resultó diferente. Las pacientes

residentes en Ciudad Obregón se caracterizaron por ser más jóvenes y con peso, talla e IMC mayores que las pacientes de la Ciudad de México. Además, tuvieron concentraciones de hemoglobina más bajas quizá como un efecto de la altura de su residencia habitual a 40 m sobre el nivel del mar⁽⁴¹⁾.

El escenario obstétrico de la Preeclampsia severa resultó similar en ambos grupos porque la paridad, semanas de embarazo, presión sistólica, presión diastólica, diuresis de la primera hora y la cuenta plaquetaria resultaron idénticas. Sin embargo, la diferencia se hizo evidente cuando se compararon los parámetros del laboratorio clínico utilizados rutinariamente para evaluar el daño renal (ácido úrico $p = 0.0189$, creatinina $p = 0.0113$) y hepático (AST $p = 0.0033$, ALT $p = 0.0001$). En el caso de la DHL se encontró una diferencia no significativa ($p = 0.0689$) pero importante.

Existió evidencia de mayor deterioro renal y hepático en las pacientes residentes de la Ciudad de México⁽³⁹⁾.

En lo que se refiere a la evolución en el hospital acerca de la terminación del embarazo no se encontraron diferencias respecto al tiempo admisión-terminación del embarazo ni tampoco en la forma de practicarlo porque en ambas sedes se recurrió, con mayor frecuencia, a la cesárea mientras que la vía vaginal se utilizó poco. Ambas técnicas se reportaron con cantidades similares de sangrado intraparto y con una frecuencia similar de las complicaciones quirúrgicas (7%). En ninguna de las sedes se registraron muertes maternas. Las repercusiones obstétricas fueron similares, a pesar de que en la Ciudad de Obregón se cuenta con un hospital regional y en la Ciudad de México existe un centro de tercer nivel⁽⁹⁾.

La presión coloidosmótica del plasma mostró una diferencia ($p = 0.0016$) a favor de las pacientes de la Ciudad de México, sobre todo a expensas de la concentración de albúmina ($p = 0.0208$). En las mujeres de ambas sedes se encontró una correlación fuertemente positiva con el nivel de la albúmina sérica (Ciudad Obregón 0.927, Ciudad de México 0.969) no así con otros parámetros clínicos y de laboratorio. Los hallazgos indican que la presión coloidosmótica del plasma está relacionada solo con las concentraciones de la albúmina sérica y quizá con los factores nutricionales que la condicionan⁽³⁹⁾.

Los autores y las ciudades sede de los estudios corresponden a los reportes de Briones en Toluca, Estado de México, situada a 2667 m sobre el nivel del mar, de Vázquez, Rodríguez y Garzón en la Ciudad México cuya altitud es de 2250 m y Vázquez y colaboradores en Ciudad Obregón, Sonora, con altitud de 40 m. La media de la presión coloidosmótica del plasma de las 125 pacientes con preeclampsia de Toluca es 15.65 ± 4.02 mmHg, para las 653 pacientes de la Ciudad de México, 19.62 ± 4.15 mmHg y para las 172 habitantes de Ciudad Obregón 18.10 ± 2.18 mmHg. La media de las medias de las 950 pacientes estudiadas es 18.32 ± 3.24 mmHg. Los valores de la presión coloidosmótica del plasma son diferentes, pero no corresponden a una lógica acorde con las zonas geográficas ^(9,10).

Es posible que tengan relación más bien con la concentración de la albúmina sérica de las mujeres y con los factores nutricionales que la condicionan y, por ende, la economía de la región. Recientemente se publicó que dicha situación poblacional está ocurriendo en Latinoamérica de igual manera que en las diferentes regiones del mundo y que en los siguientes años las diferencias serán más pronunciadas ⁽⁴⁰⁾.

La presión coloidosmótica del plasma de las pacientes con preeclampsia severa de un área geográfica a nivel del mar y de la Ciudad de México fue diferente. Puede ser conveniente efectuar mediciones regionales para establecer su valor acorde con las características de las enfermas y su zona geográfica ⁽⁹⁾.

Se recomienda que dentro de la atención a la paciente obstétrica críticamente enferma, se deba incluir periódicamente la valoración del estado neurológico, renal, hepático-metabólico, hematológico, perinatal y hemodinámico, considerándose en este último, la monitorización rutinaria de la presión coloidosmótica (PCO), calculada mediante la fórmula de Landis-Pappenheimer $PCO = 2.38 (PT) + 0.138 (PT)^2 + 0.00957 (PT)$ ⁽³⁷⁾.

El edema pulmonar se define como la acumulación de agua en el espacio alveolar e intersticial con inadecuada difusión de oxígeno y dióxido de carbono que,

particularmente en la paciente embarazada, incrementan el riesgo de morbilidad y consecuentemente de mortalidad tanto materna como fetal. Independientemente del origen, el mecanismo fisiopatológico que origina la acumulación de fluido intrapulmonar se debe a⁽³⁷⁾:

- Desequilibrio en las fuerzas de Starling (1986), o edema de alta presión: por aumento de la presión intracapilar pulmonar (> 25 mmHg) y/o disminución de la presión coloidosmótica (≤ 15 mmHg), lo que origina el síndrome de fuga capilar, que inicialmente presenta hipertensión venosa con redistribución de flujo sanguíneo desde las partes basales hacia las apicales y aumento en el calibre de los vasos pulmonares de predominio en regiones basales que genera fuga del líquido intersticial, lo cual incrementa el cortocircuito intrapulmonar, propicia hipoxemia y facilita la fuga de líquido a nivel alveolar⁽³⁸⁾.
- Lesión de tipo inflamatorio o edema de baja presión: por disrupción inflamatoria de los diferentes componentes de la membrana alveolocapilar, generalmente sin componente cardiogénico⁽³⁷⁾.

El diagnóstico es eminentemente clínico y el inicio del edema agudo de pulmón suele ser brusco, generalmente con tos, taquipnea y sibilancias y cuando la congestión alveolar ocupa más de dos terceras partes del volumen pulmonar, la tos se acompaña de expectoración «asalmonada» con estertores crepitantes, vasoconstricción generalizada con palidez cutánea, cianosis central y periférica, así como sudoración profusa, ortopnea y disnea paroxística⁽³⁷⁾.

En otro tipo de pacientes que cursaron con shock hemorrágico se reportó a la PCO disminuida como indicador de severidad asociada a su vez con la necesidad de transfusiones sanguíneas, por lo que los autores indican que la PCO debe ser considerada como un objetivo en la resucitación con fluidos⁽³⁸⁾.

Se realizó una serie de casos de 57 pacientes evaluadas en el periodo 1 enero-31 julio de 2014 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga» (UCIGO), las cuales se presentaron con PCO ≤ 15 mmHg.

Las pacientes recibieron el tratamiento correspondiente a su patología según las Guías de Tratamiento de la Unidad y de acorde a las Guías de Práctica Clínica de la Secretaría de Salud. El tratamiento con albúmina humana fue de 12.5 g (50 mL al 25%) vía intravenosa cada ocho horas hasta alcanzar una PCO > 15 mmHg⁽³⁷⁾.

El cien por ciento de las pacientes incluidas en el estudio tuvo una evolución favorable, sin eventos adversos atribuibles específicamente asociados a la administración de albúmina, la media de tiempo de estadía en la UCIGO fue de tres días con siete horas, la media de dosis requeridas para alcanzar una presión coloidosmótica > 15 mmHg fue de nueve dosis⁽³⁷⁾.

La administración de coloides ha sido, es y seguirá siendo un motivo de polémica; sin embargo, en el caso en particular de la paciente obstétrica críticamente enferma, con base en los cambios fisiológicos como fisiopatológicos del embarazo, la administración de albúmina guiada en la presión coloidosmótica, así como en el índice de Briones es una alternativa a considerarse dentro del plan

Terapéutico^(8,40). Según los hallazgos, resulta interesante mencionar que el índice de Briones, dependería en mayor grado de la disminución de la presión arterial media que del aumento de la presión coloidosmótica^(39,41, 42).

RELACIÓN ENTRE ALBUMINA Y PREECLAMPSIA

La albumina sérica es un componente proteico importante en el plasma, que mantiene la presión oncótica plasmática. Las funciones no oncóticas de la albumina son los efectos antiinflamatorios, antioxidante y efectos antitrombóticos. También proporciona sitios de enlace para varios ligandos endógenos y exógenos de varios iones metálicos como el cobalto.⁽⁴³⁾

En últimas décadas se ha propuesto que la diferencia en los niveles de hematocrito y albúmina plasmática puede ser un biomarcador potencial para discriminar la preeclampsia y la eclampsia en pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo. Seshadri Reddy et. al. ⁽⁴⁰⁾ realizaron una revisión sistemática y meta-análisis, donde evaluaron las concentraciones de albumina modificada por isquemia en suero de la madre y en el cordón umbilical fetal en mujeres con preeclampsia y en controles sanos embarazadas. Demostraron que las concentraciones de albumina eran mayores en el grupo con preeclampsia comparadas con las pacientes sanas embarazadas (IC al 95% del valor de $Z=2.58$, $p=0.01$). El resultado basado en el modelo de efectos aleatorios mostró que las concentraciones séricas de albumina modificada por isquemia aumentaron significativamente en pacientes con preeclampsia en comparación con los controles de embarazadas. El DME agrupado y (IC del 95%) fue de 0,94 (0,60-1,28). El efecto global tamaño calculado como Z fue 5,38 ($p<0,0001$). El grupo de investigación concluyó que la preeclampsia se asocia a un aumento significativo de albumina modificada por isquemia en suero materno comparado con mujeres controles sanos.

En el 2020, Yamin Hou et.al. ⁽⁴¹⁾ proponen un modelo predictivo basado en factores de riesgo para la hipertensión de nueva aparición durante el embarazo en mujeres de china. Los parámetros clínicos maternos que incluyeron fueron edad materna, peso, talla, antecedentes familiares. Se recolecto un amuestra de sangre materna en ayunas, tomando en cuenta la edad gestacional entre las 16 y 20 semanas de gestación. Los biomarcadores incluyeron recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos, hemoglobina y plaquetas, albumina, globulina, glucosa, bilirrubina indirecta, ácido úrico y minerales. Los valores de albumina fueron significativamente menores en el grupo con preeclampsia (33.36 g/L vs 29.97 g/L, $p<0.001$). En un modelo de regresión logística binaria, los valores de albumina bajos son un factor predictivo de riesgo para presentar preclamsia (OR=0.489 IC al 95%=0.335, 0.714, $p<0.001$). los elementos de medición antes citados también mostraron ser factores de riesgo para preeclampsia.

La base fisiopatológica del desarrollo de preeclampsia es el daño a las células endoteliales vasculares, que aumentan la permeabilidad vascular y pueden causar hipoalbuminemia y edema. Por lo tanto, Dai et.al. ⁽⁴²⁾ propusieron que la albumina sérica es un factor protector para la preeclampsia, mostrando que los niveles de albumina se correlacionan de manera negativa con la incidencia de preeclampsia; es decir, cuanto mayor era la concentración sérica de albumina, menor era el riesgo de presentar preeclampsia.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente los trastornos hipertensivos en México constituyen la tercera causa de muerte materna. Representan la complicación más común en el embarazo, afectando aproximadamente el 15% de los embarazos y representan casi el 18% de todas las muertes maternas en el mundo, con un estimado de 62 000 a 77 000 muertes por cada año.

Muchos factores influyen en la aparición de estos trastornos durante el embarazo, por ejemplo: nuliparidad, gestación múltiple, preeclampsia en embarazo previo, hipertensión crónica, diabetes pregestacional, diabetes gestacional, trombofilia, Lupus Eritematoso Sistémico, IMC mayor a 30 previo a embarazo, Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, edad materna mayor a 35 años, enfermedad renal, técnicas de reproducción asistida, Historia familiar de preeclampsia (madre o hermana), Periodo intergenésico mayor a 10 años, Primi-paternidad, Historia familiar o inicio temprano de enfermedad cardiovascular, Presión arterial sistólica > 130/mmHg antes de las 20 semanas, Presión arterial diastólica > 80/mmHg antes de las 20 semanas.

La aparición de estos durante el embarazo conlleva a muchas complicaciones asociadas, desde desprendimiento prematura de placenta normoinsera, coagulación intravascular diseminada hasta la muerte.

Debido a que es un trastorno sistémico se ven implicados muchos factores, disfunción de órganos los cuales van a dar las manifestaciones características de estas entidades, en especial de Preeclampsia y Síndrome de HELLP:

Generalmente las pacientes que debutan con Preeclampsia en el embarazo tienen otras comorbilidades asociadas lo cual hace que el cuadro sea más difícil de controlar y tratar.

Normalmente en el tratamiento nos enfocamos en disminuir la presión arterial para evitar las demás complicaciones. Sin embargo, nos olvidamos de la evaluación integral de la paciente y los resultados de laboratorios que reflejan la repuesta del organismo ante esta disfunción orgánica.

Una característica importante de la Preeclampsia es la fuga capilar que existe. Normalmente la presión coloidosmótica está determinada por la albumina, globulinas y fibrinógeno, presupone la integridad de la barrera capilar. En la Preeclampsia esta presión coloidosmótica se encuentra disminuida por el vasoespasmo arteriolar, lesión del endotelio capilar y ruptura de su membrana basal, lo que ocasiona fuga de líquido y solutos incluyendo proteínas (básicamente albúmina) al espacio intersticial, conllevando a la presencia de edema, derrame, proteinuria e hipovolemia.

La presión coloidosmótica se puede calcular por varias fórmulas para a partir de esto nosotros tomar la decisión clínica del manejo a seguir y evaluar las posibles complicaciones que pudieran llegar a presentarse.

En nuestro centro hospitalario es un diagnóstico muy frecuente, evidenciando presiones coloidosmóticas bajas. Al tener relación directa con los valores de Albúmina y que la administración de esta puede mejorar el estado general de la paciente y reflejarse en la mejoría clínica, así como en resultados de laboratorio, surge la interrogante de estudiar a las pacientes manejadas con esta proteína para evaluar desde la mejora en cifras de tensión arterial así como la mejoría clínica en general y así tratar de generalizar este manejo en pro de las pacientes.

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es el impacto del uso de Albúmina en las pacientes con diagnóstico de Preeclampsia con criterios de severidad en pacientes del HGO3 Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez CMN La Raza en el período Septiembre 2019- Enero2020?

4. JUSTIFICACIÓN

La salud de la paciente obstétrica demanda diagnósticos exactos y congruentes sobre todo cuando presenta problemas severos especialmente los relacionados con trastornos hipertensivos, de los cuales aunque se sigue estudiando actualmente se sabe aún muy poco. Los resultados epidemiológicos de mortalidad materna que mencionan previsibilidad desde 34 hasta 85%, subrayando que el factor de responsabilidad más comúnmente involucrado con la muerte, es el juicio clínico y quirúrgico errado, seguido de escasez de recursos a nivel hospitalario.

Este criterio con frecuencia sólo se basa en experiencias personales, más que en evidencia, es por este motivo que las instituciones y los hospitales deberían normar su manejo con protocolos, tratando de así unificar criterios y manejos en pro de la paciente.

Se sabe que las alteraciones hipertensivas representan la mayoría de las complicaciones significativas durante el embarazo y afectan cerca del 10% de todos los embarazos. Ello contribuye grandemente a la mortalidad materna y perinatal a nivel mundial.

Hay muchos estudios y diversas investigaciones sobre cómo realizar un diagnóstico rápido y preciso y sobre todo otorgar el tratamiento adecuado. Esta investigación estudia el uso de Albúmina en la paciente con Preeclampsia con datos de severidad, tratando de mostrar la eficacia del uso de la misma en estas pacientes y justificar el uso institucional en beneficio de la mejoría de las pacientes.

5. OBJETIVOS

En pacientes con diagnóstico de Preeclampsia con criterios de severidad:

1. Comparar la tensión arterial, albúmina, globulina, proteínas totales, creatinina, la presión coloidosmótica, el índice de Briones y el uso de antihipertensivos (tipo, número y dosis) en pacientes que recibieron albúmina intravenosa vs pacientes que no la recibieron.
2. En las pacientes que SI recibieron albúmina intravenosa: comparar la tensión arterial, albúmina, globulina, proteínas totales, creatinina, la presión coloidosmótica, el índice de Briones y el uso de antihipertensivos (tipo, número y dosis) al momento del diagnóstico y a los días 1, 3, 5 y 7 del diagnóstico de la enfermedad.

6. HIPÓTESIS

En pacientes con diagnóstico de Preeclampsia con criterios de severidad:

- 1.- La tensión arterial, albúmina, globulina, proteínas totales, creatinina, la presión coloidosmótica, el índice de Briones y el uso de antihipertensivos (tipo, número y dosis) serán mejores en pacientes que recibieron albúmina intravenosa vs pacientes que no la recibieron.
2. En las pacientes que SI recibieron albúmina intravenosa: La tensión arterial, albúmina, globulina, proteínas totales, creatinina, la presión coloidosmótica, el índice de Briones y el uso de antihipertensivos (tipo, número y dosis) mejorarán de manera significativa a los días 1, 3, 5 y 7 del diagnóstico de la enfermedad, respecto a los valores basales al momento del diagnóstico.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 TIPO DE ESTUDIO: Observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal.

7.2 LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO: Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Gineco Obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza.

7.3 UNIVERSO DE TRABAJO: pacientes con diagnóstico de Preeclampsia con datos de severidad durante el embarazo ingresadas al servicio de Perinatología del Hospital de Gineco Obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza de la fecha 1 de Septiembre de 2019 a 31 de Enero de 2020.

7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Registros clínicos de pacientes hospitalizadas al servicio de Perinatología del Hospital de Gineco Obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza
2. De la fecha 1 de Septiembre de 2019 a 31 de Enero de 2020
3. Con diagnóstico de Preeclampsia con criterios de severidad.
4. Registro de laboratorios completos (Albúmina, Globulina, Proteínas totales, AST, ALT, Creatinina) desde fecha de hospitalización hasta egreso.

7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Hipertensión gestacional en embarazo actual.
2. Hipertensión arterial crónica en embarazo actual.
3. Eclampsia en embarazo actual.
4. HELLP en embarazo actual.
5. Hígado graso agudo del embarazo en embarazo actual.
6. Colestasis intrahepática del embarazo en embarazo actual.

7.6 FORMA DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES

Selección no aleatoria de casos consecutivos por conveniencia de al menos 180 pacientes.

7.7 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

1. El Doctor César Montiel Murguía, El Doctor Edgar Mendoza Reyes, la Doctora Raquel Ariani Toledo Cadario y la Doctora Mónica Linarte Basilio acudieron a los censos de Perinatología para identificar los casos de hospitalización por preeclampsia con datos de severidad.

2. Una vez elaborado el listado CMM, EMR y RATC acudieron al archivo clínico a solicitar los expedientes

3. RATC buscaron en los expedientes clínicos las variables a estudiar.

4. RATC llenaron las hojas de colección de datos.

5. RATC transcribieron estos datos a una hoja de Excel creada para tal fin.

6. CMM, EMR, RATC y MLB elaboraron y transcribieron los datos al programa estadístico SPSS y llevaron a cabo el análisis de los datos.

7. CMM, EMR, RATC y MLB redactaron el informe final y el manuscrito para publicación de los resultados.

7.8 ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Procesamiento de datos.

Se realizó un análisis de prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para conocer la distribución de los datos (distribución normal o distribución libre o no paramétrica).

Estadística descriptiva: en el caso de las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central (media \pm desviación estándar o medianas con mínimos – máximos,

según sea la distribución de los datos) y para las cualitativas frecuencias simples (n) y proporciones (%).

Estadística inferencial: para conocer la diferencia entre las variables cuantitativas se realizó pruebas *t* de student para muestras independientes o prueba U de Mann Whitney para estadística no paramétrica, y ANOVA para muestras emparejadas o Friedman para las variables cualitativas.

Se uso el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 22 y se consideró significativos los valores de $p < 0.05$ para la estadística inferencial.

Tamaño de muestra

La selección no aleatoria de casos consecutivos por conveniencia de al menos 180 pacientes. se propone calcular el tamaño de la muestra, de acuerdo a las características del protocolo, se utilizará la fórmula para población finita.

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{e^2 \cdot (N - 1) + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

En donde:

- n = tamaño de la muestra buscado
- N = tamaño de la población u universo
- Z = parámetro estadístico que depende del nivel de confianza (NC)
- e = error de estimación máximo aceptado
- p = probabilidad de que ocurra el evento estudiado (éxito)
- q ($1-p$) = probabilidad de que no ocurra el evento estudiado (fracaso)

El tamaño de la población o individuos (N) con las características susceptibles a estudiar son todas las mujeres con diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad derechohabientes del IMSS que cumplan los criterios de selección atendidos en el periodo comprendido entre septiembre de 2019 a enero 2020 (aproximadamente 740 pacientes).

Se proporciona un nivel de confianza (Z) del 90%, que equivale al 1,645 Z_{alfa}. El margen de error esperado (e) es del 5%. Debido a que la literatura de los antecedentes es cuantitativa, no tenemos valor de (p), por lo que se le dará un valor del 50%, y por ende el valor de (q) será igual al 50%. Lo que nos da un resultado (n) de **180 pacientes**.

7.9 VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable de Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
VARIABLE INDEPENDIENTE O PREDICTORA				
Uso de albúmina intravenosa	Es un componente del plasma sanguíneo. Proteína fabricada por el hígado importante en el transporte de líquido. ⁽⁴³⁾ .	Se considero que una paciente recibió albúmina cuando según el expediente clínico haya registro de al menos 1 dosis de Albúmina humana al 20%.	Cualitativa Nominal	1. SI se administró albúmina 2. NO se administró albúmina
VARIABLES DEPENDIENTES O DE RESULTADO				
Albúmina	Es la proteína plasmática más abundante (60%), utilizada para el transporte de proteínas, ácidos grasos, hormonas, fármacos, etc. Se sintetiza en el hígado. ⁽⁴⁴⁾ .	El rango normal es de 3.4 a 5.4 g/dL Se tomará el valor en los días 1, 3, 5, 7 a partir del diagnóstico de Preeclampsia con criterios de severidad.	Cuantitativa. Continua.	g/dL

<p>Presión coloidosmótica</p>	<p>Presión osmótica ejercida por las proteínas plasmáticas (debido a que en el plasma su concentración es unas tres veces superior a la que existe en el líquido intersticial). También se la conoce como presión oncótica. Ver presión osmótica. ⁽⁴⁵⁾.</p>	<p>Se calculó mediante la fórmula:</p> $PCO \text{ (mm Hg)} = [albúmina sérica] 5.54 + [globulinas séricas] 1.43$ <p>La PCO normal en mujeres con embarazo del segundo y tercer trimestre sin complicaciones es de 24 ± 4.4 mm Hg (19.6 a 28.4 mm Hg).³</p> <p>Se calculará diario los valores los días 1, 3, 5, 7 a partir del diagnóstico de Preeclampsia con criterios de severidad.</p>	<p>Cuantitativa Continua.</p>	<p>mmHg</p>
-------------------------------	--	---	-------------------------------	-------------

Índice de Briones	Resultado de la división de la presión coloidosmótica y la presión arterial media ⁽³⁹⁾ .	IB = PCO (mm Hg) /TAM (mm Hg) El índice de Briones en el embarazo fisiológico de término es de 0.22 ± 0.02 (0.20 a 0.24). Se tomo cálculo diario los días 1, 3, 5, 7.	Cuantitativa. Continua.	mmHg
Globulina	Proteína que se caracteriza por ser insoluble en agua y en soluciones salinas muy concentradas, si bien es soluble en soluciones salinas moderadamente concentradas. Todas las proteínas plasmáticas son globulinas (excepto la	Los rangos de los valores normales son: Gl obulina sérica: 2.0 a 3.5 gramos por decilitro (g/dL). Se tomará el valor en los días 1, 3, 5, 7 a partir del diagnóstico de Preeclampsia con criterios de severidad.	Cuantitativa. Continua.	g/dL

	<p>albúmina y la prealbúmina) y se reparan por electroforesis en cinco fracciones: α_1, α_2, β_1, β_2 y las gammaglobulinas.</p> <p>Las globulinas plasmáticas desempeñan importantes funciones: transporte de reactantes de fase aguda, coagulación de la sangre (factores de coagulación, proporcionan los componentes del complemento y las inmunoglobulinas).</p> <p>(46).</p>			
--	--	--	--	--

<p>Proteínas totales</p>	<p>El hígado es el órgano más importante para regular la síntesis de proteínas mediante ciclos de sustratos y reacción catalizada por activación simultánea de varias enzimas, las cuales producen proteínas de manera rápida a concentraciones elevadas, aún en forma intermitente, dependiendo de las necesidades. El valor biológico (proporción del nitrógeno retenido dividido nitrógeno absorbido) de las proteínas depende de la cantidad de aminoácidos esenciales que</p>	<p>El rango normal es de 6.0 a 8.3 gramos por decilitro (g/dL). Se tomará el valor en los días 1, 3, 5, 7 a partir del diagnóstico de Preeclampsia con criterios de severidad.</p>	<p>Cuantitativa. Continua.</p>	<p>g/dL.</p>
--------------------------	--	---	--------------------------------	--------------

	<p>contengan, se le asigna a la albúmina del huevo el valor de 1. En un varón de peso corporal promedio, 16% corresponde a proteínas, siendo la mitad intracelular, el resto extracelular y el 2,6% es nitrógeno. La proteína tiene un estado dinámico constantemente hay catabolismo y resíntesis.</p> <p>1) Albúmina: es la más abundante del plasma, representa el 50 % de las mismas. Transporta numerosas sustancias (aminoácidos,</p>			
--	---	--	--	--

	<p>ácidos grasos, enzimas, drogas, hormonas tiroideas y productos tóxicos). También es responsable del control del equilibrio de líquidos entre los compartimentos intravascular y extravascular del organismo, manteniendo la presión coloidosmótica del plasma (la presión osmótica del plasma es la suma de 2 presiones: la oncótica y la hidrostática que es la presión del agua)</p>			
Creatinina	<p>La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la</p>	<p>Las cifras de creatinina normales para las embarazadas</p>	<p>Cuantitativa. Continua.</p>	<p>mg/dL</p>

	<p>degradación de la creatina (que es un nutriente útil para los músculos).¹ Se trata de un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos), y que normalmente filtran los riñones excretándola en la orina. La medición de la creatinina es el modo más simple de evaluar el funcionamiento de los riñones. ⁽⁴⁷⁾.</p>	<p>son de 0,4 a 0,8 mg/dL. Se tomará el valor en los días 1, 3, 5, 7 a partir del diagnóstico de Preeclampsia con criterios de severidad.</p>		
--	--	---	--	--

<p>Tensión arterial</p>	<p>Fuerza que ejerce contra la pared arterial la sangre que circula por las arterias. La presión arterial incluye dos mediciones: la presión sistólica, que se mide durante el latido del corazón (momento de presión máxima), y la presión diastólica, que se mide durante el descanso entre dos latidos (momento de presión mínima) (48).</p>	<p>Los rangos de valores varían entre 120/80mmHg. Se tomarán 3 valores diarios (máximos) en los días 1, 3, 5, 7 a partir del diagnóstico de Preeclampsia con criterios de severidad.</p>	<p>Cuantitativa. Continua.</p>	<p>mmHg</p>
-------------------------	---	--	------------------------------------	-------------

<p>Antihipertensivos (tipo)</p>	<p>Sustancias utilizadas para el tratamiento de la hipertensión arterial. Actúan sobre diversos mecanismos fisiopatológicos, situados en el sistema nervioso y en el cardiocirculatorio, e influyen sobre el funcionamiento renal y el equilibrio hidroelectrolítico. Pueden actuar también por vía enzimática. Reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular.</p>	<p>Se revisó cuáles son los fármacos antihipertensivos que se utilizan desde el inicio de Albúmina y con cuántos fármacos antihipertensivos se egresa a la paciente.</p>	<p>Cuantitativa. Continua.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diurético 2. ECA 3. ARA-II 4. Betabloqueadores 5. Calcio antagonista
---------------------------------	--	--	--------------------------------	---

Número de antihipertensivos	Sustancias utilizadas para el tratamiento de la hipertensión arterial.	Se revisó cuántos fármacos antihipertensivos se utilizan desde el inicio de Albúmina y con cuántos fármacos antihipertensivos se egresa a la paciente.	Cuantitativa. Continua.	Número
Dosis de antihipertensivos	Dosis utilizadas para el tratamiento de la hipertensión arterial.	Se revisó la dosis total de fármacos antihipertensivos que se utilizan desde el inicio de Albúmina y la dosis diaria total de fármacos antihipertensivos se egresa a la paciente.	Cuantitativa. Continua.	Mg de medicamento por día.

8. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como investigación SIN RIESGO y se realizará en una población vulnerable como lo es la mujer embarazada (o el recién nacido).

Normas de apego

Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Condiciones para solicitar el consentimiento informado

Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos de pacientes ya dadas de alta en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto (artículo 32, Declaración de Helsinki, Actualización 2013), proponemos a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permita que se lleve a cabo sin consentimiento informado (se agrega carta de solicitud). En caso de que el Comité de Ética en Investigación no apruebe la realización del protocolo sin consentimiento informado, se intentará localizar a las pacientes y el mismo será solicitado por personal ajeno a la atención médica, siempre después de que el paciente haya recibido la atención médica motivo de su asistencia si fuera el caso. De igual forma, los testigos no deberán ser personas que pudieran ser influenciadas por quien solicite el consentimiento informado.

Confidencialidad

En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes: De acuerdo a las normas nacionales e internacionales, los registros serán totalmente anónimos, y se establecerá un folio para cada hoja de recolección de datos, a fin de no identificar a los pacientes. Ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto

Las pacientes no obtendrán algún beneficio, sin embargo, como beneficio al conocimiento médico se espera que los resultados nos permitan un mayor conocimiento del uso de Albúmina en pacientes con diagnóstico de Preeclampsia con criterios de severidad.

Balance riesgo beneficio

Dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se van a revisar de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

Forma de selección de los participantes

La muestra estuvo conformada por al menos 180 pacientes seleccionadas de forma no aleatoria de casos consecutivos por conveniencia.

Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica-

9. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Recursos humanos: La Dra. Mónica Linarte es especialista en Ginecología y Obstetricia, Alta especialidad en Medicina Crítica Obstétrica, con 4 años de experiencia clínica, co autora en 2 artículos en revistas indizadas; el Dr. Edgar Mendoza Reyes es especialista en Ginecología y Obstetricia, alta especialidad en Medicina Perinatal, con 24 años de experiencia clínica, 10 tesis dirigidas para grado de especialidad y subespecialidad en Medicina Materno fetal, co autor de varios artículos en revistas indizadas nacionales e internacionales, revisor de Guías de práctica clínica nacional, Profesor de grado en la especialidad de Ginecología y obstetricia, profesor de curso de Ultrasonido en Obstetricia, profesor de curso de Hemorragia Obstétrica; el Dr. César Montiel Murguía es médico especialista en Ginecología y Obstetricia con 20 años de experiencia clínica y 2 tesis dirigidas para especialidad.

Recursos físicos: Se contó con accesos a los registros clínicos de las pacientes Universo de trabajo. Los gastos de papelería, computadoras y paquetes estadísticos correrán a cargo de los investigadores.

Materiales: artículos de papelería.

Tecnológicos: equipo de cómputo.

Financieros: aportados por el investigador.

Factibilidad: Durante el período de septiembre de 2019 a enero 2020 se atendieron aproximadamente 185 pacientes con diagnóstico de Preeclampsia con criterios de severidad.

10. CRONOGRAMA

DETERMINACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA ALBUMINA EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE PRE ECLAMPSIA CON DATOS DE SEVERIDAD EN HGO3 “VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” LA RAZA EN EL PERIODO SEPTIEMBRE 2019- ENERO 2020

ACTIVIDAD	FECHAS PROGRAMADO	FECHAS REALIZADO
Elaboración protocolo:	Enero – Octubre 2022	Enero – Octubre 2022
Registro protocolo:	Noviembre - Diciembre 2022	Noviembre 2022
Selección de los pacientes:	Diciembre 2022	Diciembre 2022
Colección Información:	Diciembre 2022	Diciembre 2022
Captura de datos:	Febrero 2023	Febrero 2023
Análisis de datos:	Marzo 2023	Marzo 2023
Interpretación resultados:	Marzo 2023	Marzo 2023
Formulación reporte:	Abril 2023	Abril 2023

RESULTADOS

Se incluyeron 179 pacientes con diagnóstico de Preeclampsia con datos de severidad durante el embarazo ingresado al servicio de Perinatología del 1 de septiembre de 2019 a 31 de enero de 2020. A continuación, se describen las características generales de la población de estudio. La frecuencia de tensión arterial alta fue del 97.2% (n=174). Los niveles de albumina baja fueron los más frecuentes (n=105, 58.7%) y en valores normales solo en el 16.8% (n=30). La concentración de globulina baja estuvo referida en 49.7% (n=89). La concentración de proteínas totales bajas fue del 41.9%. Referente a la función hepática, las concentraciones de AST y ALT fueron normales en 67% (respectivamente) de las pacientes participantes. El 36.9% mostro una presión coloidosmótica baja. El resultado del índice Briones bajo fue del 49.7% y normal solo el 3.9%. Se consideró el uso de antihipertensivos, siendo la media 2 antihipertensivos por paciente, aquellos con dosis alta fueron 89.9%. Los días de estancia hospitalaria, la media fue de 5 días (mínimo 3 días, máximo 17). Los datos se muestran en la tabla1 a continuación.

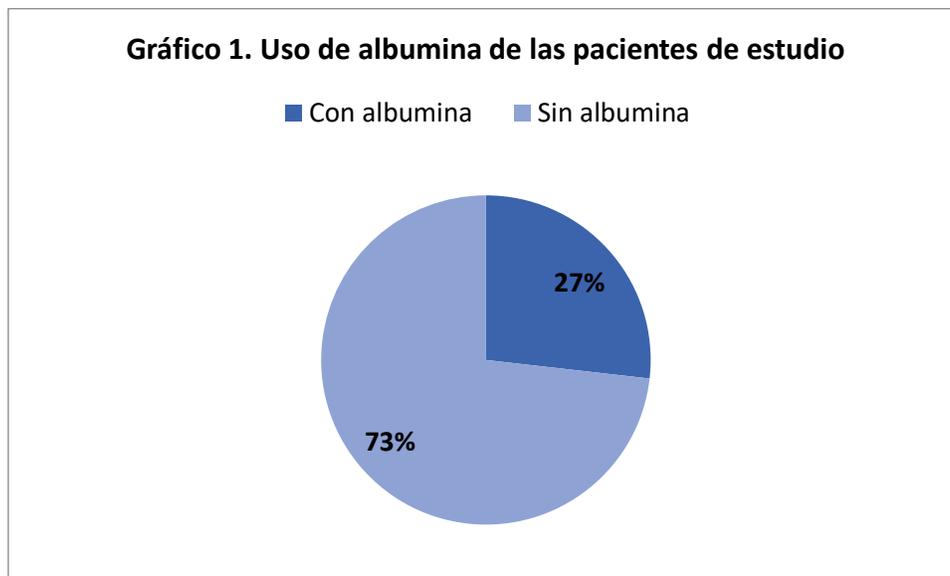
Tabla 1. Características generales de la población de estudio al diagnóstico. *

	Descripción
n	179
Tensión arterial	
Baja	5 (2.8)
Alta	174 (97.2)
Albumina	
Baja	105 (58.7)
Normal	30 (16.8)
Incompleto	44 (24.6)
Globulina	
Baja	89 (49.7)
Normal	9 (5.9)
Incompleto	81 (45.3)
Proteínas totales	
Baja	75 (41.9)
Normal	23 (12.8)
Creatinina	
Normal	156 (87.1)
Alta	23 (12.9)

AST		
Normal		120 (67)
Alta		59 (33)
ALT		
Normal		130 (72.6)
Alta		47 (26.3)
Presión coloidosmótica		
Baja		66 (36.9)
Normal		30 (16.8)
Incompleto		83 (46.4)
Índice de Briones		
Bajo		89 (49.7)
Normal		7 (3.9)
Incompleto		83 (46.4)
Uso de antihipertensivos		
Número		2 (0, 4)
Dosis		3 (0,4)
Alta		161 (89.9)
Normal		13 (7.3)
Días de estancia hospitalaria		5 (3, 17)

*Las variables dicotómicas y polifónicas se presentan como Frecuencia (porcentaje). Las variables continuas se describen como mediana (mínimo, máximo)

El uso de albumina de las pacientes de estudio, el 27% (n=48) recibieron albumina y el 73% (n=131) no recibieron tratamiento como lo muestra la gráfica 1.



Características basales de los pacientes de estudio estratificados por grupos (con albumina, sin albumina).

La frecuencia de presión arterial alta fue más frecuente en ambos grupos (con albumina= 97.9% y sin albumina=97.7%), sin ser estadísticamente diferentes ($p=0.250$). [Tabla 2]

Tabla 2. Frecuencia de la presión arterial al diagnóstico, estratificado por el uso o ni de albumina. *

	Con albumina	Sin albumina	P**
	48	131	
Alta	47 (97.9)	128 (97.7)	0.250
Baja	1 (2.1)	3 (2.3)	

*Se muestra frecuencias (porcentajes). **Análisis de Chi cuadrada.

Respecto a los resultados de laboratorio, la frecuencia de las concentraciones de albumina baja fue menor en el grupo sin albumina ($n=74$, 56%) comparado con el grupo con albumina ($n=31$, 64.6, $p=0.046$). Los niveles de globulina baja fueron frecuentes en ambos grupos (con albumina=62.5% vs sin albumina= 45%, $p=0.114$). Las proteínas totales en concentraciones normales fueron mayores el grupo con albumina comparado con el grupo sin su uso (22.9% vs 9.2% respectivamente, $p=0.046$). La concentración de creatinina fue normal en ambos grupos (79.2% vs 90.1%, $p=0.100$). La prueba de función hepática determinada por AST, en el grupo con albumina las concentraciones fueron estadísticamente más altas comparadas con aquellos sin albumina (45.8% vs 28.2%, $p=0.220$). Los niveles de ALT no fueron diferentes entre los grupos de estudio (64.6% vs 75.6%, $p=0.169$). [Tabla 3]

Tabla 3. Características de estudios de laboratorio al diagnóstico, estratificados por uso o no de albumina. *

	Con albumina	Sin albumina	P**
n	48	131	
Albumina			
Baja	31 (64.6)	74 (56.5)	0.046
Normal	3 (6.3)	27 (20.6)	
Globulina			
Baja	30 (62.5)	59 (45)	0.114
Normal	2 (4.2)	7 (5.3)	
Proteínas totales			
Baja	20 (41.7)	55 (42)	0.046
Normal	11 (22.9)	12 (9.2)	
Creatinina			
Normal	38 (79.2)	118 (90.1)	0.100
Baja	0 (0)	0 (0)	
AST			
Normal	26 (54.2)	94 (71.8)	0.022
Alta	22 (45.8)	37 (28.2)	
ALT			
Normal	31 (64.6)	99 (75.6)	0.169
Alta	16 (3.3)	31 (23.7)	

*Las variables dicotómicas y polifónicas se presentan como Frecuencia (porcentaje). ** ANOVA para muestras emparejadas.

La presión coloidosmótica baja fue la más frecuente en ambos grupos (con albumina= 39.6%, sin albumina= 35.9), sin embargo, la presión coloidosmótica normal fue reportada en 27% en el grupo con albumina y solo el 13% en el grupo sin albumina ($p=0.039$). El índice briones fue estadísticamente más bajo en el grupo con albumina comparado con aquellas sin el tratamiento (66.7% vs 43.5%, $p=0.005$). El número y dosis de antihipertensivos fue igual entre los grupos, sin diferencias en dosis altas y bajas del mismo. Los resultados se muestran en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Características de la coloidosmótica, índice de Briones y tratamiento al diagnóstico, estratificado por el uso o no de albumina. *

	Con albumina	Sin albumina	p
n	48	131	
Presión coloidosmótica			
Baja	19 (39.6)	47 (35.9)	0.039
Normal	13 (27.1)	17 (13)	
Incompleto	16 (33.3)	67 (51.1)	
índice de Briones			
Bajo	32 (66.7)	57 (43.5)	0.005
Normal	0 (0)	7 (5.3)	
Incompleto	16 (33.3)	67 (51.1)	
Uso de antihipertensivos			
Número	2 (1, 3)	2 (0, 4)	0.649
Dosis	3 (1, 4)	3 (0, 4)	
Alta	44 (91.7)	117 (89.3)	
Baja	3 (6.3)	10 (7.6)	

*Las variables dicotómicas y polifónicas se presentan como Frecuencia (porcentaje). Las variables continuas se describen como mediana (mínimo, máximo). ** ANOVA para muestras emparejadas.

La mediana de tiempo de estancia hospitalaria fue de 5 días, la misma entre el grupo con uso de albumina comparado con aquellos que no la recibieron al inicio del estudio (p=0.253) [Tabla 5].

Tabla 5. Días de estancia hospitalaria, estratificado por grupo de uso de albumina. *

	Con albumina	Sin albumina	P**
Días de estancia hospitalaria	5 (3, 17)	5 (3, 13)	0.253

*Las variables dicotómicas y polifónicas se presentan como Frecuencia (porcentaje). ** U de Mann Whitney.

Características de los parámetros clínicos y bioquímicos durante el día 3, 5, 7 entre los grupos de estudio.

Se analizaron las características de los parámetros clínicos (tensión arterial alta, presión coloidosmótica normal e índice de Briones) durante el tiempo encontrando lo siguiente. La muestra fue disminuyendo conforme la estancia hospitalaria fue incrementando en días. La n de pacientes en el grupo con albumina al día 3 n=48, día 5= 28 y día 7= 17. En el grupo sin albumina la muestra al día 3 n= 131, día 5= 70 y día 7=33.

La tensión arterial fue disminuyendo en el grupo con albumina conforme al paso de los días de estancia hospitalaria (D3= 97.9%, D5= 43.8% y D7= 33.3%), el mismo comportamiento fue para el grupo sin tratamiento (D3= 96.2%, D5= 28.8% y D7= 30.3%). Las concentraciones de albumina normal fueron mayores en el grupo con albumina (D3= 45.8%, D5= 46.4% y D7= 94.1%) comparado con aquellos que no recibieron albumina (D3= 14.5%, D5= 14.3% y D7= 9.4%). Los registros de globulina normal mostraron perdidas de información en el seguimiento. Las proteínas totales normales en el grupo con albumina fueron al D3= 18.8%, D5= 3.6% y D7= 0% y en el grupo sin albumina, las proteínas se comportaron como D3= 8.4%, D5= 15.7% y D7= 12.2%. La prueba de función hepática en el grupo con albumina fueron para AST alta fue al D3=10.4%, D5= 2.1% y D7= 41.2% y en el grupo sin albumina fue al D3=29%, D5= 52.9% y D7= 9.4%. En las concentraciones de ALT altas en el grupo con albumina fueron al D3= 18.8%, D5= 10.7% y D7= 41.2% y aquellos sin albumina las concentraciones de ALT fueron al D3=24.4%, D5= 50% y D7= 18.8%. La presión coloidosmótica normal fue mayor en el grupo con albumina durante el tiempo (D3=25%, D5= 10.7% y D7= 23.5%) comparado con los datos del grupo sin albumina (D3=5.3%, D5= 2.9% y D7= 0%). [Tabla 6]

Tabla 6. Características de los parámetros clínicos y bioquímicos durante el día 3, 5, 7. Estratificados por el uso o no de albumina. *						
	Con Albumina			Sin albumina		
n	48	28	17	131	70	33
	Día 3	Día 5	Día 7	Día 3	Día 5	Día 7
Tensión arterial alta	47 (97.9)	21 (43.8)	16 (33.3)	126 (96.2)	37 (28.8)	10 (30.3)
Albumina normal	22 (45.8)	13 (46.4)	16 (94.1)	19 (14.5)	10 (14.3)	3 (9.4)
Globulina normal	2 (4.2)	0 (0)	0 (0)	12 (9.2)	4 (5.8)	6 (18.8)
Proteínas totales	9 (18.8)	1 (3.6)	0 (0)	11 (8.4)	11 (15.7)	4 (12.5)
Creatinina normal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3.1)	0 (0)	0 (0)
AST alta	5 (10.4)	1 (2.1)	7 (41.2)	38 (29)	37 (52.9)	3 (9.4)
ALT alta	10 (18.8)	3 (10.7)	7 (41.2)	32 (24.4)	35 (50)	6 (18.8)
Presión coloidosmótica normal	12 (25)	3 (10.7)	4 (23.5)	7 (5.3)	2 (2.9)	0 (0)
Índice de Briones	12 (25)	6 (21.4)	4 (23.5)	8 (6.1)	4 (5.7)	0 (0)

*Las variables dicotómicas y polifónicas se presentan como Frecuencia (porcentaje).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En nuestros resultados incluimos a 179 pacientes con diagnóstico de Preeclampsia con datos de severidad durante el embarazo ingresado al servicio de Perinatología del 1 de septiembre de 2019 a 31 de enero de 2020. La frecuencia de tensión arterial alta fue del 97.2% (n=174). Los niveles de albumina baja fueron los más frecuentes (n=105, 58.7%) y en valores normales solo en el 16.8% (n=30). La concentración de globulina baja estuvo referida en 49.7% (n=89). La concentración de proteínas totales bajas fue del 41.9%. referente a la función hepática, las concentraciones de AST y ALT fueron normales en 67% (respectivamente) de las pacientes participantes. El 36.9% mostro una presión coloidosmotica baja. El resultado del índice Briones bajo fue del 49.7% y normal solo el 3.9%. Se consideró el uso de antihipertensivos, siendo la media 2 antihipertensivos por paciente, aquellos con dosis alta fueron 89.9%. Los días de estancia hospitalaria, la media fue de 5 días (mínimo 3 días, máximo 17). Con respecto al uso de albumina de las pacientes de estudio: el 27% (n=48) recibieron albumina y el 73% (n=131) no recibieron tratamiento estratificando los resultados en ambos grupos. En los resultados de laboratorio, la frecuencia de las concentraciones de albumina baja fue menor en el grupo sin albumina (n=74, 56%) comparado con el grupo con albumina (n=31, 64.6, $p=0.046$). Los niveles de globulina baja fueron frecuentes en ambos grupos (con albumina=62.5% vs sin albumina= 45%, $p=0.114$). Las proteínas totales en concentraciones normales fueron mayores el grupo con albumina comparado con el grupo sin su uso (22.9% vs 9.2% respectivamente, $p=0.046$). La concentración de creatinina fue normal en ambos grupos (79.2% vs 90.1%, $p=0.100$). La prueba de función hepática determinada por AST, en el grupo con albumina las concentraciones fueron estadísticamente más altas comparadas con aquellos sin albumina (45.8% vs 28.2%, $p=0.220$). Los niveles de ALT no fueron diferentes entre los grupos de estudio (64.6% vs 75.6%, $p=0.169$). La presión coloidosmotica baja fue la más frecuente en ambos grupos (con albumina= 39.6%, sin

albumina= 35.9), sin embargo, la presión coloidosmótica normal fue reportada en 27% en el grupo con albumina y solo el 13% en el grupo sin albumina ($p=0.039$). El índice briones fue estadísticamente más bajo en el grupo con albumina comparado con aquellas sin el tratamiento (66.7% vs 43.5%, $p=0.005$). El número y dosis de antihipertensivos fue igual entre los grupos, sin diferencias en dosis altas y bajas del mismo. La mediana de tiempo de estancia hospitalaria fue de 5 días, la misma entre el grupo con uso de albumina comparado con aquellos que no la recibieron al inicio del estudio ($p=0.253$) [Tabla 5]. Se analizaron las características de los parámetros clínicos (tensión arterial alta, presión coloidosmótica normal e índice de Briones) durante el tiempo encontrando lo siguiente. La muestra fue disminuyendo conforme la estancia hospitalaria fue incrementando en días. La n de pacientes en el grupo con albumina al día 3 $n=48$, día 5= 28 y día 7= 17. En el grupo sin albumina la muestra al día 3 $n= 131$, día 5= 70 y día 7=33. Las pérdidas de información de pacientes durante su estancia hospitalaria impidieron realizar la comparación de las variables de interés durante el mismo seguimiento y dada la diferencia de muestra entre los grupos de estudio.

En últimas décadas se ha propuesto que la diferencia en los niveles de hematocrito y albúmina plasmática puede ser un biomarcador potencial para discriminar la preeclampsia y la eclampsia en pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo. Seshadri Reddy et. al. ⁽⁴⁰⁾ realizaron una revisión sistemática y meta-análisis, donde evaluaron las concentraciones de albumina modificada por isquemia en suero de la madre y en el cordón umbilical fetal en mujeres con preeclampsia y en controles sanos embarazadas. Demostraron que las concentraciones de albumina eran mayores en el grupo con preeclampsia comparadas con las pacientes sanas embarazadas (IC al 95% del valor de $Z=2.58$, $p=0.01$). El resultado basado en el modelo de efectos aleatorios mostró que las concentraciones séricas de albumina modificada por isquemia aumentaron significativamente en pacientes con preeclampsia en comparación con los controles de embarazadas. El DME agrupado y (IC del 95%) fue de 0,94 (0,60-1,28). El efecto global tamaño calculado como Z fue 5,38 ($p<0,0001$). El grupo de investigación concluyó que la

preeclampsia se asocia a un aumento significativo de albumina modificada por isquemia en suero materno comparado con mujeres controles sanos.

En el 2020, Yamin Hou et.al. ⁽⁴¹⁾ proponen un modelo predictivo basado en factores de riesgo para la hipertensión de nueva aparición durante el embarazo en mujeres de china. Los parámetros clínicos maternos que incluyeron fueron edad materna, peso, talla, antecedentes familiares. Se recolecto un amuestra de sangre materna en ayunas, tomando en cuenta la edad gestacional entre las 16 y 20 semanas de gestación. Los biomarcadores incluyeron recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos, hemoglobina y plaquetas, albumina, globulina, glucosa, bilirrubina indirecta, ácido úrico y minerales. Los valores de albumina fueron significativamente menores en el grupo con preeclamsia (33.36 g/L vs 29.97 g)L, $p < 0.001$). En un modelo de regresión logística binaria, los valores de albumina bajos son un factor predictivo de riesgo para presentar preclamsia (OR=0.489 IC al 95%=0.335, 0.714, $p < 0.001$). los elementos de medición antes citados también mostraron ser factores de riesgo para preeclampsia.

Conclusión

La determinación de la utilidad de la albumina en mujeres con diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad se logró evidenciar en la mejoría en la presión coloidosmótica y por ende en la albúmina, lo que nos lleva a reducción en estancia hospitalaria y uso de antihipertensivos mejorando la clínica de la misma. Aunque el estudio incluyó pocas pacientes en un período corto de tiempo, sería de gran utilidad continuar realizando investigaciones prospectivas y analizando diversas variables en nuestra población con el fin de establecer protocolos de tratamiento en beneficio de la paciente.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOG. Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia Obstet Gynecol 2019;133(1):1
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet 2006;367(9516):1066–74.
3. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. BMJ 2019;366:l2381.
4. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183(1):S1–22.
5. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery ED. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992;167(3):723–8.
6. Phelan LK, Brown MA, Davis GK, Mangos G. A prospective study of the impact of automated dipstick urinalysis on the diagnosis of preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2004;23(2):135–42.
7. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, et al, WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG 2014;121(Suppl 1):14-24.
8. Nakimuli A, Chazara O, Byamugisha J, et al. Pregnancy, parturition and preeclampsia in women of African ancestry. Am J Obstet Gynecol 2014;210(6):510-520.e1.
9. Guzmán AF. Preeclampsia, primera causa de muerte materna, Gaceta UNAM, 2018; 4965. Fecha de consulta: 30 de septiembre 2022 <https://unamglobal.unam.mx/preeclampsia-primera-causa-de-muerte-materna>.
10. López-Carbajal MJ, Manríquez-Moreno ME, Gálvez-Camargo D, Ramírez-Jiménez E. Factores de riesgo asociados con preeclampsia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2012;50(5):471-476

11. Flores-Loayza ER, Rojas-López FA, Valencia-Cuevas DJ, Correa-López LE. Preeclampsia y sus principales factores de riesgo. *Rev Fac Med Hum.* 2017;17(2):90–9.
12. Pérez C, Batista G, Feliz Y. Preeclampsia y eclampsia en embarazadas adolescentes. *Rev Med Dom* 2008;64(2): 79-91.
13. Morales RC. Factores de riesgo asociados a preeclampsia en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Callao. Abril a junio de 2010. *Revista Peruana de Epidemiología* 2011;15(2):97-101.
14. Benites-Condor Y, Bazán Ruiz S, Valladares-Garrido D. Factores asociados al desarrollo de preeclampsia en un hospital de Piura, Perú. *CIMEL* 2011; 16 (2): 77-82.
15. Sánchez SE. Actualización en la epidemiología de la preeclampsia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia.* 2014;60(4):309-320
16. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology.* 2003;14(3):368-74. Peralta-Pedrero ML, Guzmán-Ibarra MA, Cruz-Avelar A, Basavilvazo-Rodríguez MA, Sánchez-Ambriz S, Martínez-García MC. Utilidad para establecer diagnóstico y severidad de los síntomas y signos más frecuentes en la paciente preecláptica. *Gac Med Mex* 2004; 140 (5): 513-518
17. El-Sayed AAF. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017;56(5):593–8.
18. Nadkarni NA, Rajakumar A, Mokhashi N, et al. Gelsolin is an endogenous inhibitor of syncytiotrophoblast extracellular vesicle shedding in pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2016;6(4): 333-339.
19. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase I (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in pregnancy. *J Clin Invest* 2003;111(5):649-58

20. Xie F, von Dadelszen P, Nadeau J. CMV infection, TLR2 and -4 expression, and cytokine profiles in early-onset preeclampsia with HELLP syndrome. *Am J Reprod Immunol* 2014;71(4):379-86.
21. Haggerty CL, Ferrell RE, Hubel CA, Markovic N, Harger G, Ness RB. Association between allelic variants in cytokine genes and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(1):209-15.
22. Jauniaux E, Van Oppenraaij RH, Burton GJ. Obstetric outcome after early placental complications. *Curr Opin Obstet* 2010;22(6):452-7
23. Okae H, Toh H, Sato T, et al. Derivation of human trophoblast stem cells. *Cell Stem Cell* 2018;22(1): 50-63.
24. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006;27(9-10):939- 58.
25. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta* 2009;30(6):473-82.
26. Kim YM, Chaemsaitong P, Romero R, et al. The frequency of acute atherosclerosis in normal pregnancy and preterm labor, preeclampsia, small-for-gestational age, fetal death and midtrimester spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(17):2001-9.
27. Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, Ortiz-Nieto F, Wikström AK, Wikström J. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study. *Placenta* 2014;35(3):202-6.
28. Gyselaers W. Preeclampsia is a syndrome with a cascade of pathophysiologic events. *J Clin Med*. 2020;9(7):2245.
29. Roberts JM, Himes KP. Pre-eclampsia: Screening and aspirin therapy for prevention of pre-eclampsia. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(10):602-4.
30. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gotsch F, et al. The maternal plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated in SGA and the magnitude of the increase relates to Doppler abnormalities in the maternal and fetal circulation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21(1):25-40.

31. Mizuuchi M, Cindrova-Davies T, Olovsson M, Charnock-Jones DS, Burton GJ, Yung HW. Placental endoplasmic reticulum stress negatively regulates transcription of placental growth factor via ATF4 and ATF6 β : implications for the pathophysiology of human pregnancy complications. *J Pathol* 2016;238(4):550-61.
32. Demirci O, Tuğrul AS, Dolgun N, Sözen H, Eren S. Serum lipids level assessed in early pregnancy and risk of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(10):1427-32.
33. Paredes MJ, Toro CRJ. La importancia de la presión coloidosmótica y el índice de Briones en la evolución de la Preeclampsia- Eclampsia en pacientes del Hospital General de Cuautitlán Gral. José Vicente Villada. Instituto de salud del Estado de México. 2014. Tesis. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/14759/416299.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Fecha de la consulta: 30 de junio 2022.
34. Briones GJC, Reyes FA, Preeclampsia. Academia Mexicana de Cirugía. Colección Platino, México 2010. Disponible en: [\(PDF\) Revista Mexicana de Anestesiología Preeclampsia, eclampsia y HELLP | Romy Ocampo - Academia.edu](#). Fecha de la consulta: 30 de junio 2022.
35. Viruez-Soto JA, Briones-Garduño JC, Díaz de León-Ponce MA, Briones-Vega CG. Albúmina en obstetricia crítica *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2015;29(2), 59-63.
36. Vázquez-Rodríguez JG. Presión coloidosmótica plasmática, índice de Briones y ascitis en preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj.* 2010;78(2):137-143
37. Briones-Garduño JC, Díaz de León-Ponce M, Bravo-Topete EG, et al. Medición de la fuga capilar en preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj.* 2000;68(5):194-197.
38. Vázquez-Rodríguez JG, Cruz-Martínez FJ, Rodríguez-Tovar P, Lizárraga-Méndez CS, Victoria-Terán SC. Comparación de la presión coloidosmótica plasmática de pacientes con preeclampsia severa a nivel del mar y de la Ciudad de México. *Ginecol Obstet Mex* 2018;86(7), 447-455.
39. Briones GJC, Díaz LPM, Castañón GJA, Briones VCG. Presión Coloidosmótica (PCO) en el embarazo normal y puerperio fisiológico. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int.* 1997;11(2):45-6

40. Seshadri Reddy V, Duggina P, Vedhantam M, Manne M, Varma N, Nagaram S. Maternal serum and fetal cord-blood ischemia-modified albumin concentrations in normal pregnancy and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(24):3255-3266
41. Hou Y, Yun L, Zhang L, Lin J, Xu R. A risk factor-based predictive model for new-onset hypertension during pregnancy in Chinese Han women. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020,3;20(1):155.
42. Dai DM, Cao J, Yang HM, Sun HM, Su Y, Chen YY, Fang X, Xu WB. Hematocrit and plasma albumin levels difference may be a potential biomarker to discriminate
43. Autor de diccionario: Instituto Nacional del Cáncer INC. "Albumina intravenosa". Recuperado el 8 de enero, 2022, en [https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/Albumina intravenosa](https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/Albumina%20intravenosa).
44. Autor de diccionario: Instituto Nacional del Cáncer INC. "Albumina". Recuperado el 8 de enero, 2022, en <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/Albumina>
45. Autor de diccionario: Instituto Nacional del Cáncer INC." Presión coloidosmótica". Recuperado el 8 de enero, 2022, en [https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/Presión coloidosmótica](https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/Presi%C3%B3n%20coloidosm%C3%B3tica)
46. Autor de diccionario: Instituto Nacional del Cáncer INC. "Globulina". Recuperado el 8 de enero, 2022, en <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/Globulina>.
47. Autor de diccionario: Instituto Nacional del Cáncer INC. "Creatinina". Recuperado el 8 de enero, 2022, en <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/Creatinina>.

48. Autor de diccionario: Instituto Nacional del Cáncer INC. "Tensión arterial" . Recuperado el 8 de enero, 2022, en [https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/Tensión arterial](https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/Tension%20arterial).
49. Autor de diccionario: Instituto Nacional del Cáncer INC. "Uresis" Recuperado el 8 de enero, 2022, en <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/Uresis>

12. ANEXOS

12.1 ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

DETERMINACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA ALBUMINA EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE PRE ECLAMPSIA CON DATOS DE SEVERIDAD EN HGO3 “VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” LA RAZA EN EL PERIODO SEPTIEMBRE 2019- ENERO 2020

Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos de pacientes ya dadas de alta en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto (artículo 32, Declaración de Helsinki, Actualización 2013), proponemos a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permita que se lleve a cabo sin consentimiento informado (se agrega carta de solicitud).

12.2 ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DETERMINACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA ALBUMINA EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE PRE ECLAMPSIA CON DATOS DE SEVERIDAD EN HGO3 “VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” LA RAZA EN EL PERIODO SEPTIEMBRE 2019- ENERO 2020.

Folio:

Edad:

Fecha de Diagnóstico:

Fecha de ingreso:

Fecha de egreso:

Días de estancia intrahospitalaria:

Variable	Día 1	Día 3	Día 5	Día 7
Presión arterial				
Albúmina				
Globulina				
Proteínas totales				
Creatinina				
Antihipertensivos (tipo)				
Antihipertensivos (número de antihipertensivos)				

Antihipertensivos (dosis)				
Presión coloidosmótica				
Índice de Briones				
Días de estancia intrahospitalaria.				

Nombre y firma de quien recolecta: _____

Fecha: _____