

112171
170



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE MEXICO
GRUPO ANGELES

ACTUALIDADES EN LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA
INDUCIDA POR EL EMBARAZO

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
PRESENTA

DRA. NORA BELEN DE LA TORRE OSORIO

Asesor Dr. Miguel Antonio Ambás Argüelles
Ginecoobstetra. Hospital de México



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

HOSPITAL DE MEXICO. GRUPO ANGELES

DIVISION DE EDUCACION MEDICA Y DE INVESTIGACION



Hospital de México

CURSO DE ESPECIALIDAD: GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

JEFE DE ENSEÑANZA: DR. JOSE TORIBIO PINEDA FERNÁNDEZ.

PROFESOR TITULAR: DR. CLAUDIO SERVIERE ZARAGOZA

ALUMNA: DRA. NORA BELÉN DE LA TORRE OSORIO.

TÍTULO:

ACTUALIDADES EN LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA

INDUCIDA POR EL EMBARAZO.

ASESOR DE TESIS: MIGUEL ANTONIO AMBÁS ARGÜELLES.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



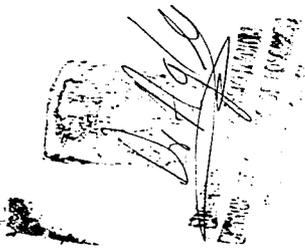
Dr. José Toribio Pineda Fernández
Jefe de Enseñanza
Hospital de México. Grupo Ángeles



Dr. Claudio Serviere Zaragoza
Profesor Titular del Curso
Ginecología y Obstetricia
Hospital de México. Grupo Ángeles



Dr. Miguel Antonio Ambás Argüelles
Asesor de tesis
Ginecoobstetra .
Hospital de México. Grupo Ángeles



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tesis para la titulación en la especialidad de Ginecología y Obstetricia

Residencia en Ginecología y Obstetricia

Hospital de México. Grupo Ángeles



Título:

“Actualidades en la Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo.”

Dra. Nora Belén de la Torre Osorio.

Residente del cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

Dirección: Dalia No. 25 San Esteban Xochimilco.

C.P. 16080 México D.F.

Tel: 53 75 41 92.

Asesor de tesis: Miguel Antonio Ambás Argüelles.

Ginecoobstetra. Hospital de México. Grupo Angeles.

Fecha de presentación: febrero de 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agradecimientos:

La presente es el resultado de un largo camino y es producto del esfuerzo de un gran equipo.

A DIOS , por darme la fortaleza necesaria para lograr cada una de mis metas.

A ti papá , por ser mi ejemplo a seguir, por apoyarme siempre, por ser un gran hombre, por darme la vida, por confiar en mí, te quiero mucho.

A ti mamá, por ser una mujer excepcional, por impulsarme siempre, por tu cariño , por tu apoyo, por darme la vida , te quiero mucho.

A mis Hermanos, Israel y Daniel, por su cariño, apoyo y confianza, los quiero mucho.

A ti Antonio, por existir, por amarme, por compartir, por todo lo que eres para mí

A mis, abuelas, tíos, primos, y amigos, por su confianza, cariño y amistad.

Al Dr. Miguel Antonio Ambás Argüelles , por su apoyo, para la realización de la presente.

A mis maestros, por corregir y enderezar mis manos y pensamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE.

Introducción	7
Historia	7
Justificación	9
Pronóstico	10
Definición	10
Epidemiología	11
Aspectos Fisiopatológicos	11
Factores de riesgo	20
Clasificación	23
Diagnóstico	25
Tratamiento	32
Método de prevención	43
Conclusiones	46
Bibliografía	47

ENFERMEDAD HIPERTENSIVA INDUCIDA POR EL EMBARAZO

INTRODUCCIÓN

El aumento en la presión sanguínea durante el embarazo es un signo que alerta al médico a realizar un estudio a profundidad del caso para instituir un tratamiento oportuno. El médico que entiende la fisiopatología de la preeclampsia, la complicación más alarmante de los desórdenes hipertensivos durante el embarazo, indagará de manera dirigida cifras altas de presión arterial, tratando de descartar en todo momento una enfermedad hipertensiva inducida o agudizada por el embarazo, evaluando la presión arterial registrada y la ausencia de signos y síntomas de la enfermedad.

Al respecto de su tratamiento, la preeclampsia es un verdadero reto que pone en juego los conocimientos científicos, habilidad para anticiparse a los hechos y el criterio del médico que se enfrenta a esta enfermedad.

Desgraciadamente, a pesar de los avances científicos que han adquirido las ciencias básicas de la medicina en los últimos tiempos, la etiología de la preeclampsia sigue siendo un misterio y no solo eso, sino que muchos aspectos de la fisiopatogenia de la enfermedad aún están sin resolver.

Con todo esto, los conocimientos científicos con los que contamos actualmente nos permiten tomar el problema de una manera objetiva y tratar la enfermedad de una forma bastante racional, sin embargo todavía prevalecen las controversias que su manejo implica.

HISTORIA

Existen manuscritos chinos y en los que se menciona un padecimiento propio de la mujer embarazada en la que acontecen convulsiones por un desequilibrio de la energía interna representada por los elementos agua y fuego, se tienen informes de su presentación desde Hipócrates, cuando se hace mención de los riesgos que tiene la embarazada si presenta dolor de cabeza, somnolencia y convulsiones.

El tratado de ginecología de Varandeus del siglo XV menciona la enfermedad haciendo alusión al estado convulsivo conocido como eclampsia, del griego eklampsis (brillo pasajero).

Mauriceau, en la edición de su libro de 1694, hizo la observación de que las convulsiones del embarazo, usualmente cesan con el parto y recomendó la interrupción del embarazo como el mejor tratamiento. El creía que cuando muere el feto, vapores malignos se generan de su descomposición y estos pueden causar convulsiones.

Más de un siglo después, la presencia de una toxina circulante, más probablemente de origen fetal, se postuló como la causa de eclampsia reconociéndose a esta entidad como toxemia del embarazo. La toxina excedía la capacidad materna de excreción y se pensaba que se acumulaba en la placenta.

La mayor incidencia de la preeclampsia en asociación con mola hidatiforme, en ausencia del feto, así como la observación de que los síntomas de preeclampsia se resolvían tan pronto se interrumpiera el embarazo sugirió la hipótesis de que la preeclampsia podría ser causada por la placenta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El sulfato de magnesio se empezó a usar a principios del decenio de 1900 para tratar las convulsiones tetánicas, posteriormente inició su uso para las convulsiones eclámpicas con una base empírica y observacional principalmente, con uso profiláctico posterior.

Ogdeni Hildebrand y Page en 1940 relacionaron los cambios en el feto, placenta y útero como responsables del aumento de la tensión arterial.

Browne y Veall en 1953 usaron sodio radioactivo apreciando una disminución del flujo sanguíneo placentario en un tercio aproximadamente de lo normal, estableciendo un decremento de este en proporción directa con la gravedad de la preeclampsia.

Van Bouwdisk en 1954, relacionó la isquemia placentaria más que la uterina como causa de aumento de la tensión arterial y que representaba un esfuerzo de la madre para mejorar el flujo sanguíneo útero-placentario

Sophian menciona que no solamente el estiramiento del miometrio, sino la resistencia inherente del mismo, la conduce por medio de un reflejo neurogénico a la isquemia cortical renal, por lo que se formarían sustancias presoras en los riñones responsables de la hipertensión arterial.

En 1954 Kaplan e Isla, observaron que la paciente con baja actividad de renina, mostraba aumento de la sensibilidad a la infusión de angiotensina II. Proponiendo que los individuos que presumiblemente tienen niveles bajos de angiotensina II endógena son más sensibles a los efectos presores de la angiotensina II exógena que los individuos con niveles elevados.

Talledo en 1968, mencionó que en el embarazo normal hay una respuesta vascular reducida a las sustancias vasopresoras; en la preeclampsia, la respuesta está aumentada.

Page en 1972, pensaba que la preeclampsia y eclampsia eran consecuencia de la coagulación intra vascular diseminada, probablemente secundario a una fuga de tromboplastina de la placenta a la circulación materna.

Abbud en 1974, demostró que se presenta una respuesta aumentada a la estimulación simpática en los casos de hipertensión.

Pritchard en 1976, identificó pocos casos con datos de coagulopatías de tipo trombotico y los resultados le hicieron pensar que las modificaciones en el mecanismo de la coagulación, de estar presentes eran el resultado y no la causa de la preeclampsia.

Woll y col. Encontraron aterosclerosis aguda en los segmentos miometriales de las arterias útero-placentarias en las preeclámpicas.

Nadji, en 1976, propuso que los cambios fisiopatológicos de la preeclampsia pueden iniciarse incluso en 1er trimestre.

Han sido variados los autores que han escrito sobre el tema, sin embargo, aun no se ha logrado dilucidar en su totalidad la fisiopatogenia de este padecimiento. (1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN.

La Enfermedad Hipertensiva inducida por el embarazo, prevalece como una de las condiciones clínicas más severas y con mayores consecuencias para el binomio materno - fetal, yuxtapuesto a su frecuencia considerable, hace necesaria una revisión de la literatura más reciente sobre este padecimiento, para así otorgar al clínico nuevos elementos para el manejo efectivo de esta entidad, y así disminuir en lo posible los índices de morbilidad y mortalidad.

REPERCUSIONES PERINATALES

Son variadas las consecuencias de la enfermedad hipertensiva materna para el producto, algunas imputables a la propia enfermedad y otras debido a la prematuridad siendo los principales:

- a) muerte fetal o neonatal
- b) enfermedad de membrana hialina
- c) Sepsis
- d) Trastornos metabólicos
- e) Hemorragia intra ventricular
- f) Enterocolitis necrotizante
- g) Otras (trombocitopenia)

ASPECTOS FETALES

Existen reportes contradictorios en la literatura sobre los resultados fetales, sin embargo la mayoría coincide en que esta patología se acompaña de elevados efectos adversos perinatales. Se reporta una mortalidad perinatal que oscila entre 20-33%.

La mayoría de las muertes perinatales están relacionadas con desprendimiento prematuro de placenta normo inserta, asfisia intrauterina, prematuridad extrema y retardo del crecimiento intrauterino que afecta a una tercera parte de estos recién nacidos. La prematuridad extrema a su vez, es factor de riesgo para la presencia de Síndrome de Distress respiratorio, secundario a membrana hialina, hemorragia intra craneana o bronco displasia.

Se ha reportado trombocitopenia en el 47% de los hijos de pacientes afectados por esta patología, se ha propuesto como posible causa de esta, la presencia de factores humorales que afectan a la madre y que cruzan la placenta, sin embargo el uso de hidralacina parenteral previo a la resolución de la gestación, ha sido también señalada como la causa de esta anomalía.

Lo anterior puede incrementar aún más el riesgo de estos niños prematuros de desarrollar hemorragia intra craneana. Estos hallazgos usualmente son transitorios y se resuelven rápidamente. También se han descrito Leucopenia y alteraciones en el frotis de sangre periférica que sugiere hemólisis.

Gortner y col. realizaron un seguimiento de neonatos con peso menor a 1,750g, hijos de pacientes con Síndrome de HELLP, durante un periodo de 3 años, los pacientes que fallecieron fueron aquellos extremadamente pequeños; y concluye que el seguimiento a corto plazo no revela tan pobres resultados como lo habían reportado otros estudios.

PRONOSTICO

Las alteraciones clínicas y laboratoriales producidas por el SÍNDROME DE HELLP, desaparecen en el puerperio, usualmente entre el 3-5 día, sin dejar ningún tipo de secuela. Son pocos los datos que describen los resultados en estas pacientes en sus embarazos posteriores.

Las pacientes con esta patología tienen un riesgo incrementado de desarrollar preeclampsia en los embarazos siguientes, este riesgo es particularmente elevado en las pacientes que padecen hipertensión arterial sistémica crónica.

Según la literatura, el riesgo de desarrollar algún tipo de enfermedad hipertensiva gestacional después de un Síndrome de HELLP, es de un 50% y el riesgo de muerte perinatal es de un 60% en el siguiente embarazo.

En general los resultados a largo plazo son favorables en las pacientes que desarrollan este síndrome en ausencia de hipertensión crónica.

El pronóstico es directamente proporcional con la cuenta plaquetaria, así como el grado de elevación de deshidrogenasa láctica, ya que esto nos habla de la severidad de la enfermedad; en el caso de la madre. En el caso del feto, el pronóstico para él mejorará a medida que aumente la edad gestacional.

DEFINICIÓN

La terminología que ha servido para señalar a los trastornos hipertensivos en la gestación tiene una gran diversidad, de variantes, se han usado términos como: preeclampsia, toxemia, hipertensión gestacional, hipertensión intercurrente, hipertensión transitoria, hipertensión inducida por el embarazo, edema proteinuria e hipertensión gestacional, enfermedad hipertensiva del embarazo y probablemente muchos otros nombres.

Los términos más aceptados en el ámbito mundial son preeclampsia y enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, que describen de una manera razonable a las mujeres con hipertensión de novo en el embarazo, aunque en los países en desarrollo, se está usando cada vez menos el término preeclampsia, una razón es que el término en sí trata de indicar una entidad que invariablemente culminaría en eclampsia, y en muchos casos esto no sucede así. Una desventaja de utilizar el segundo término, incluyendo la palabra hipertensión, es que la entidad resulta en alteraciones multisistémicas y, la elevación de la presión arterial es solo un componente, aunque es un término que refleja que el estado hipertensivo retorna a la normalidad posterior a la resolución de la gestación, en contraste con la hipertensión crónica.

De cualquier manera se aceptan en el ámbito mundial los hechos que cualquiera de estos términos definen:

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo es un padecimiento que complica el embarazo, mayor de 20 semanas o al puerperio (no más de 14 días) y que se caracteriza por hipertensión arterial, edema, proteinuria y en casos severos, alteraciones hematológicas, hepáticas y del sistema nervioso central (3).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EPIDEMIOLOGIA

La preeclampsia es la segunda causa de muerte materna y contribuye al 15% de ellas, complica 6 a 8 % de los embarazos.

La mortalidad materna en América Latina en lo tocante a la preeclampsia, constituye un problema social y de salud de profunda relevancia. Las defunciones asociadas a alguna complicación obstétrica continúan figurando entre las 10 primeras causas de muerte en las mujeres en edad fértil. La preeclampsia representa la primera causa de mortalidad materna en 6 de 23 países analizados por la OPS y la segunda en nueve más, se encuentra entre las primeras 5 causas de morbilidad materna en todos los países de la región.

Se ha estimado que cada año mueren 50,000 mujeres en el mundo por preeclampsia. En México, durante 1986 ocurrieron 1651 defunciones por complicaciones del embarazo, el parto o el puerperio y de estas, el 20% se debió a preeclampsia.

Su incidencia en México no es bien conocida. Se calcula que existe un caso por cada mil embarazos, aunque su frecuencia puede ser mayor.(2)

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La preeclampsia se encuentra asociada a fenómenos que producen isquemia útero-placentaria ya sea aumentando la demanda de oxígeno como: Embarazo múltiple, mola hidatiforme, placenta hidrópica; ó disminuyendo la transferencia de oxígeno como en pacientes primigrávidas, con enfermedades micro vasculares (hipertensión, diabetes, colagenopatías) o placentación anormal.

En un embarazo normal, antes del fin del primer trimestre, las células proliferantes del citotrofoblasto se anclan a la decidua basal alcanzando el borde interno del miometrio, la otra propiedad de este trofoblasto migratorio en el cambio que ocasiona en las arterias espirales del espacio interveloso tornándolas tortuosas, largas y sinusoidales, el endotelio reemplaza su lámina interna elástica por trofoblasto y matriz amorfa que contiene fibrina(10) Estos cambios fisiológicos transforman el suplemento vascular en un sistema de baja presión y alto flujo, adecuándose a las necesidades de la placenta y el producto. La transformación de las arterias espirales en las arterias útero-placentarias tiene lugar en dos pasos: El primero ocurre en el primer trimestre cuando la migración del trofoblasto endovascular convierte los segmentos deciduales de las arterias espirales. El segundo paso ocurre en el segundo trimestre, entre las semanas 16 y 20 en el que una ola de trofoblasto endovascular transforma los segmentos miometriales de estas arterias. Esta invasión tiene la capacidad de destruir la capa muscular y la inervación autónoma (4).

En la preeclampsia, existe evidencia de que no ocurren estos cambios fisiológicos ó, estos están limitados a la decidua. También existen múltiples reportes que confirman estos hallazgos y demuestran que los vasos miometriales de las arterias útero-placentarias mantienen su estructura músculo-esquelética, así como su respuesta a las influencias vasomotoras (5) Esta respuesta anormal a los factores presores fue considerada ser consecuencia de una inhibición de la segunda migración de trofoblasto intravascular a los segmentos miometriales de las arterias útero-placentarias. La deficiente penetración del trofoblasto puede ocasionar probablemente hipoperfusión e hipoxia local alterando la función endotelial, cambiando el grado de síntesis de factores presores y dilatadores con el subsecuente vasoespasmo y aumento en la sensibilidad a los factores vasoconstrictores, todo esto por la permanencia de un sistema de alta resistencia similar al encontrado fuera de la gestación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Es difícil saber si la inhibición de la segunda etapa de invasión trofoblástica precede, acompaña o sigue a la aparición de la hipertensión arterial ya que solo se puede hacer biopsias del lecho placentario posteriormente a la resolución del embarazo.

Khong y colaboradores realizaron un estudio analizando las placas coriales de pacientes con preeclampsia y embarazos normales, en el que encontraron que los segmentos miometriales de las arterias espirales en las biopsias de pacientes con preeclampsia no mostraban los cambios fisiológicos previamente descritos y el crecimiento del producto no estaba afectado en una tercera parte de los casos. Por otro lado, la ausencia de cambios fisiológicos se presentaba en dos terceras partes de pacientes que manteniéndose normotensas dieron a luz a productos con retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) El estudio hace énfasis en la observación de que hubo productos de pacientes con preeclampsia sin RCIU, lo que hace suponer que las anomalías vasculares no necesariamente comprometen el flujo útero placentario. Por otro lado, la respuesta vascular inadecuada no siempre produce preeclampsia, ya que se encontraron defectos similares en mujeres con productos con RCIU que se mantuvieron normotensas hasta la resolución de su embarazo. La explicación para esta discrepancia es que la predisposición genética, factores ambientales y vasculopatías preexistentes, contribuyen a modificar las manifestaciones clínicas de la enfermedad (6) También se ha propuesto una predisposición para la trombosis ateromatosa de las arterias espirales particularmente en los segmentos deciduales de las pacientes con preeclampsia.(7)

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Aun están bajo investigación los mecanismos que regulan la invasión del trofoblasto bajo condiciones normales. Se han propuesto al activador del plasminógeno, metaloproteasas y citoquinas (factor B de crecimiento, inter leucina 1 B y factor de necrosis tumoral α), como factores que juegan un papel activo en la expresión molecular del citotrofoblasto invasor (8)

El endotelio constituye una barrera física y metabólica para la sangre: Regula el transporte capilar, el tono sanguíneo y el tono vascular en respuesta a estímulos. La célula endotelial sintetiza y excreta a la circulación diversas sustancias vasodilatadoras y trombolíticas como el óxido nítrico (ON) y la prostaciclina (PGI₂) (7)

El daño a la célula endotelial tiene diversas consecuencias: Activación de la cascada de coagulación, extravasación del fluido, aumento en la respuesta a sustancias vasoactivas. En suma esto genera una disminución en la síntesis de PGI₂ y ON (este último, normalmente aumentado durante el embarazo) lo que disminuye la refractariedad del embarazo a sustancias presoras, de hecho, el bloqueo agudo, en la síntesis de ON, produce en animales de laboratorio un síndrome semejante a la preeclampsia y se ha evidenciado una disminución de la actividad de la óxido nítrico sintetasa paralela a una disminución en el flujo con aumento de la resistencia de sistema vascular útero-placentario(9) También se ha evidenciado una atenuación en la inhibición del óxido nítrico logrado con antagonistas de endotelina, lo que sugiere la participación activa de esta hormona en el proceso fisiopatológico (10), aunque no se han encontrado diferencias en la concentración de neuropéptido, así como niveles de nítrito entre mujeres preeclámpicas y normotensas (11). la infusión de L-arginina (que promueve la producción de óxido nítrico), reduce significativamente la tensión arterial en pacientes con preeclampsia (12) La disfunción endotelial también promueve la activación plaquetaria con producción de tromboxano, el aumento en el índice tromboxano/prostaciclina favorece la vasoconstricción.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En suma a la pérdida de funciones protectoras, las células endoteliales dañadas expresan otras funciones, estudios prospectivos demuestran que hay un aumento en los niveles de antígeno de factor VIII, aumento de la actividad del factor de crecimiento, y en los niveles de fibronectina celular varias semanas antes de la aparición de la hipertensión (estas sustancias son conocidas como marcadores de actividad endotelial) lo que podría sugerir que este evento es causa de la hipertensión arterial y no a la inversa, originando como consecuencia el síndrome clínico caracterizado por vasoespasmos, hipertensión, coagulación anormal y trombosis, hiperpermeabilidad capilar correspondiendo a edema, proteinuria e hipovolemia.

Por otra parte ya se ha demostrado la alteración en la función de las células miometriales expuestas al plasma de mujeres con preeclampsia. El factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE), es un factor de crecimiento angiogénico que actúa por medio de dos receptores afines (KDR y Flt-1) y su producción está marcadamente aumentada en la preeclampsia, la incubación de células miometriales expuestas a FCVE, resultó en una disminución de la relajación vascular dependiente de endotelio similar a la observada en las células expuestas al plasma de mujeres con preeclampsia, esta alteración no ocurre cuando a la solución con FCVE o al plasma de pacientes con preeclampsia se le añadieron anticuerpos contra FCVE antes de la incubación, de la misma manera, al añadir un anticuerpo específicamente contra el receptor Flt-1 (y no así contra el receptor KDR), lo que sugiere que el FCVE y el receptor Flt-1 desempeñan un papel primordial en la patogénesis de la preeclampsia (13)

Recientemente se han asociado otros factores séricos como interventores directos o indirectos en la fisiopatología de la enfermedad. Se ha demostrado la existencia de dos esteroides cardiotónicos endógenos en el plasma de pacientes preeclámpicas, un compuesto ouabaina like (OCL) y un factor marinobufagenina like (MBG), que posee una acción inhibitoria de la bomba de Na/K ATPasa, lo que le da una propiedad vasopresora real. La cuantificación de estos esteroides, indican que la concentración en las pacientes con preeclampsia, es suficiente para inhibir de manera sustancial la bomba de sodio en los tejidos cardiovasculares y estarían en acuerdo con los reportes de factores digital like endógenos implicados en la patogenia de la preeclampsia (14).

FACTORES CITOTÓXICOS CIRCULANTES PROCEDENTES DE LAS CELULAS ENDOTELIALES

Aún no está bien dilucidado si existe una real producción de sustancias tóxicas a partir de la placenta isquémica. Rodgers y cols realizaron un experimento en el que las células marcadas con ⁵¹Cr fueron incubadas con suero de pacientes preeclámpicas y con gestaciones normales, encontrándose liberación de ⁵¹Cr en suero previo al parto de pacientes con preeclampsia, desapareciendo esta actividad posterior al parto lo que hablaría de que el factor sérico tiene una vida media muy corta. Por otro lado la membrana celular endotelial no estaba alterada lo que sugiere que el factor sérico induce la activación de las células endoteliales más que su citotoxicidad aumentando la producción de factor de crecimiento derivado de las plaquetas y fibronectina celular. La fibronectina celular es un marcador de daño endotelial que se encuentra mayormente elevado en pacientes con preeclampsia, la elevación anormal puede detectarse desde antes de las 20 semanas, lo que lo convierte en un posible predictor del estado hipertensivo gestacional (15)

PERÓXIDOS LIPÍDICOS Y RADICALES LIBRES DE OXÍGENO.

El daño a la célula endotelial promueve la liberación de peróxidos lipídicos y radicales libres de oxígeno, la isquemia prolongada activa los neutrófilos con un consumo extra de oxígeno y secreción del anión súper óxido y peróxido de hidrógeno, también producidos por la degradación de las purinas a ácido úrico por la xantina oxidasa (la fisiopatología de la hiperuricemia no está del todo aclarada, es probable que la disrupción del sincitiotrofoblasto aumente su formación por el catabolismo de las purinas (16). La isquemia placentaria acelera la destrucción de células trofoblasticas e incrementan la concentración de purinas las cuales actúan como sustrato tanto para la xantina-deshidrogenasa como para la xantina-oxidasa. Bajo condiciones de hipoxia la xantina-oxidasa predomina sobre la xantina- deshidrogenasa para producir urato y otras sustancias reactivas con el oxígeno. Este proceso explica el porqué la hiperuricemia frecuentemente precede clínicamente al cuadro clínico de la enfermedad y a cualquier reducción del valor de la FG. Otros mecanismos como el incremento de las resistencias vasculares pleglomerulares y la contracción de volumen intravascular son factores prerenales que favorecen la presencia de hiperuricemia materna, aunque también se ha identificado un aumento en su reabsorción tubular (17) El incremento del nivel plasmático de ácido úrico es, tradicionalmente, el primer marcador bioquímico del síndrome y traduce tanto síntesis incrementada en el ámbito placentario así como disfunción tubular del riñón materno (18) Por último, el aumento en la concentración de anión superóxido tiende a mover el balance PGI2/TXA2 a la derecha aumentando la agregación plaquetaria y vasoconstricción (7).

Entre los efectos de los peróxidos lipídicos y radicales libres de oxígeno se encuentran el daño y disfunción endotelial, alteración en la permeabilidad de las membranas a iones y proteínas, aumento en la adhesión y activación de los neutrófilos y de la agregación plaquetaria, estimulación de mitógenos y factores de crecimiento, disminución en la síntesis proteica, inactivación de enzimas y aumento en el calcio intracelular con subsecuente activación de enzimas dependientes de calcio. La toxicidad de estas sustancias ocurre aún cuando hay protectores (extracelulares: ácido ascórbico , ácido úrico, albúmina y vitamina E. Intracelulares: la enzima superóxido dismutasa) (19)

Durante un embarazo normal los niveles de PGI2 y de vitamina E aumentan mientras que TXA2 disminuye, la concentración de lipido peróxido se mantiene constante. Aumentando el índice de sustancias vasodilatadoras sobre las presoras, disminuyendo resistencias, así como la agregación plaquetaria.

Wang demostró en las mujeres con preeclampsia la disminución en el índice PGI2/TX (sugerente de lesión de la célula endotelial y disrupción de la membrana plaquetaria), así como la elevación de los niveles de peróxido lipídico (esto aumenta significativamente la resistencia vascular probablemente por estimulación de la excreción de tromboxano) y disminución de vitamina E (es difícil determinar si la disminución en los niveles de vitamina E se debe a un aumento en el consumo de ésta o una disminución en la absorción por la vasoconstricción)(20) Por otro lado, la actividad de la glutatión peroxidasa (una de las enzimas primarias que metabolizan el peróxido lipídico), está disminuida en pacientes con preeclampsia y la generación de anión superóxido que se encuentra disminuida en el embarazo normal, no observa este comportamiento durante la preeclampsia.

TEORIA INMUNOLÓGICA

El hecho del aumento en la incidencia de la enfermedad en situaciones en las que se encuentra un aumento en la exposición de tejido placentario sugiere que la falla en la producción de los cambios fisiológicos de las

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

arterias espirales pueda deberse a una respuesta inmunológica alterada a los antígenos paternos. Existiendo una alteración en la adhesión del citotrofoblasto reduciendo su capacidad de invasión con una expresión anormal del antígeno HLA-G (de gran importancia para la tolerancia materna al tejido placentario).

Se han encontrado aumentos significativos de autoanticuerpos totales en pacientes preclámpticas. Los autoanticuerpos más frecuentemente encontrados son antifosfolípidos, antihistonas y antipolnucleótidos.

La deficiencia de adaptación materna y la activación consecuente de los neutrófilos, incrementaría la concentración de radicales libres, esto aunado al hallazgo de que las mujeres preclámpticas tienen niveles significativamente más altos de interferón e interleucina 2 y disminución en la producción de interleucina 10 en comparación con grupos control, lo que sugiere un predominio de la producción de citoquinas tipo Th1 de inmunidad (21) Lo que indica que la adaptación del organismo materno a la unidad feto-placentaria requiere de una tolerancia inmunológica, como ya se expuso, la inmunidad que cabría esperar en el ámbito local antiplacentaria, es modificada por la síntesis de antígenos de histocompatibilidad HLA-G, factores de crecimiento y citoquinas por la placenta, las interleucinas placentarias, se han identificado en tejidos reproductivos, pero su rol de adaptación de la inmunidad materna y la influencia que ejercen a lo largo del embarazo no ha sido del todo aclarada. Cuando se compara la distribución de IL-10 en el trofoblasto veloso en mujeres con preeclampsia y mujeres normotensas, se encuentra una disminución importante en las primeras, así como de su concentración sérica, en tanto que al medir TNF- α , sucede lo contrario, de hecho se ha asociado su incremento brusco con el desarrollo de preeclampsia severa(22) Estos hallazgos sugieren una asociación entre una inmunidad antifetal y un desarrollo inadecuado de la expresión placentaria en la preeclampsia (23) Por otra parte, hay una concentración menor de factor de necrosis tumoral a nivel del cordón umbilical, lo que sugiere que la producción de citoquinas es independiente en los dos sistemas, en el feto probablemente reflejando la adaptación al estado de disminución en la perfusión placentaria(24).

TEORIA DE ORIGEN GENETICO

Es reconocida estadísticamente la presencia de un factor familiar en la patogénesis de la preeclampsia. Diversos estudios han mostrado el aumento en la frecuencia de la enfermedad en hermanas, hijas y nietas de pacientes que cursaron con preeclampsia, no así en caso de nueras.

Se ha planteado la presencia de un gen recesivo o un gen dominante de penetración incompleta. También se ha encontrado una incidencia mayor (44%) de HLA DR4 en pacientes con preeclampsia que en pacientes normotensas(19%) postulándose un posible desequilibrio entre la expresión de HLA DR4 y el gen causal de la susceptibilidad o, alternativamente, este, puede modular la respuesta inmune a los antígenos fetales (8)

También se ha estudiado la asociación de la enfermedad con una variante del gen de angiotensina en el cromosoma 4 y 7, que sustituye en posición 235 metionina por teonina, los resultados indican que la variante de angiotensina juega un rol importante en la patogenia de la enfermedad, sobre todo en mujeres menores de 35 años .

CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS EN LA PREECLAMPSIA

CAMBIOS HEMODINAMICOS

Durante el embarazo normal, aumenta el gasto cardíaco y la postcarga alcanzando un pico en la semana 32, el aumento en el volumen plasmático es de alrededor de 40%. Para mantener en equilibrio esta serie de variantes en el organismo, la presión arterial cae desde el primer trimestre, aumentando paulatinamente a las cifras preconcepcionales hacia el final del embarazo.

Esencialmente hay dos modelos teóricos al respecto de las características hemodinámicas de la preeclampsia:

- Un modelo tradicional de hipovolemia, vasoconstricción e hipoperfusión placentaria y renal.
- Un modelo hiperdinámico con postcarga elevada y una vasodilatación compensatoria transitoria.

El volumen plasmático está reducido en mujeres con preeclampsia(alrededor del 80% de las pacientes), resultado de la redistribución del líquido intravascular al espacio intersticial como consecuencia de la permeabilidad capilar aumentada(estos hallazgos correlaciona con productos con RCIU)

En las mujeres con preeclampsia hay una pérdida de la refractariedad a factores presores como la angiotensina II, probablemente por un aumento en el nivel de la expresión de los receptores a esta hormona. También se ha demostrado un deterioro de la respuesta a acetilcolina por parte de los vasos, así como de la relajación dependiente del endotelio, todo esto sugiere un modelo de intensa vasoconstricción y depleción de volumen durante la preeclampsia.

Cabría esperar entonces que la postcarga cayera en respuesta a una precarga DISMINUIDA. Se ha demostrado que en respuesta al tratamiento farmacológico con hidralacina y carga hídrica con coloides la resistencia vascular periférica cae pero la postcarga aumenta posteriormente.

Existe otro modelo propuesto para explicar los cambios hemodinámicos en la preeclampsia. Easterling y Benedetti propusieron en 1989 un modelo de función hiperdinámica, demostraron que las mujeres que desarrollan preeclampsia, manejan valores de postcarga significativamente más altos y una vasodilatación compensatoria(hallazgos compatibles con un aumento en el aclaramiento metabólico de sulfato dedehidroepiandrosterona, así como niveles elevados de péptido auricular natriurético, y norepinefrina) que se va perdiendo por lo pérdida de la refractariedad a los factores presores(25,26)

SISTEMA DE COAGULACIÓN

Entre las alteraciones hematológicas descritas en la preeclampsia se hallan las siguientes(27):

- 1.Elevación de la fibronectina.
- 2.Disminución de antitrombina III.
- 3.Disminución de proteína C y S.
- 4.Disminución de plaquetas.

5. Alargamiento de tiempos de protrombina y tromboplastina parcial.
6. Aumento de reticulocitos inmaduros.
7. Aumento del dímero-d
8. Aumento de B-tromboglobulina sérica.
9. Anormalidades de serie roja morfológicas.
10. Aumento de hemoglobina y hematocrito .
11. Aumento de hierro sérico.
12. Disminución de la Haptoglobina sérica.
13. El nivel de Fibrinógeno es generalmente normal (disminución relativa con relación a los niveles aumentados del embarazo normal)
14. Elevación de productos de degradación de la fibrina.

TROMBOCITOPENIA

La preeclampsia se ha asociado con trombocitopenia, cerca del 50% de las mujeres con preeclampsia cursan con trombocitopenia, cuando se comparan a controles poblacionales la sensibilidad se acerca al 90% y la especificidad al 83% (28) Se puede demostrar un aumento transitorio de la cuenta plaquetaria antes de la disminución evidente, seguramente debido a la estimulación de su producción por aumento en el consumo, además es evidente la presencia de formas jóvenes a inmaduras (megacariocitos) en el suero de paciente con preeclampsia. El mecanismo etiológico de la trombocitopenia aun no es claro, se ha implicado un mecanismo inmunológico se ha encontrado inmunoglobulina G asociada a plaquetas en cerca del 35% de mujeres con preeclampsia. Es evidente el aumento en la activación plaquetaria en las pacientes con preeclampsia, demostrado por el aumento en la concentración de productos de la degranulación plaquetaria (tromboxano β -tromboglobulina) en la sangre aun 4 semanas antes de la trombocitopenia.

La trombocitopenia correlaciona temporalmente con la aparición de proteinuria y aumento en la creatinina sérica, lo que sugiere una relación directa con el daño renal microvascular.

COAGULOPATIA

En el embarazo normal hay un aumento en los factores de coagulación, así como niveles elevados de complejos de alto peso molecular, durante la preeclampsia existe un aumento en dichos factores, creando un estado de hipercoagulabilidad mayor.

El TP y el TTP son generalmente normales durante la preeclampsia, pero estas pruebas son generalmente insensibles en este caso, para demostrar la presencia de un estado de hipercoagulabilidad se han medido los fibrinóptidos A y B, que son los separados por la trombina al actuar sobre el Fibrinógeno. En diversos estudios se ha demostrado correlación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Los productos de degradación de la fibrina se encuentran presentes en 85-100% de los casos. La antitrombina III y el fibrinóptido A son anormales en 89 y 88% de los casos respectivamente. Existe una elevación progresiva del Dímero-D en el embarazo normal, que se acrecienta en forma significativa en casos de preeclampsia y es aun mayor en casos de eclampsia y síndrome de HELLP. Es probable que muy

temprano en el curso de la preeclampsia exista un estado precoagulatorio en la microcirculación placentaria, el daño endotelial causa liberación de tromboplastina y activación de la cascada de coagulación debido a la exposición de colágena, las lesiones vasculares aumentan aun más la tromboplastina en la corriente sanguínea y dispara un proceso de coagulación a distancia, sugere de coagulación intravascular diseminada compensada, que finalmente en las últimas semanas del embarazo y merced al daño placentario progresivo y constante acaba por conducir a una CID grave en algunos casos o a predominancia de fenómenos trombóticos en ciertos territorios vasculares. La preeclampsia podría ser mejor definida como un estado de daño endotelial sistémico asociado con un estado de súper-hipercoagulabilidad con coagulación intravascular compensada, microtrombosis en varios órganos, daño de la circulación útero placentaria con depósitos de fibrina en la placenta y alteración secundaria de la hemostasis materna con desarrollo de CID descompensada en las formas graves como eclampsia y síndrome de HELLP (27).

PROTEINAS REGULADORAS

La antitrombina III (inhibidor importante de la coagulación), se encuentra disminuida en paciente con preeclampsia, aparentemente por el aumento en el consumo, la disminución de su actividad precede aproximadamente en 13 semanas a los signos clínicos.

La proteína C (una proteasa sérica, también sintetizada en el hígado que se activa al contacto con trombina actúa inhibiendo al factor V y VIII activados, así como activando la fibrinolisis), se encuentra marcadamente reducida durante la preeclampsia. Se ha encontrado resistencia a la proteína C, resultado de una mutación del factor V y hay datos que asocian el síndrome de HELLP con una mutación R506 q del factor V (29).

La proteína S (cofactor de la proteína C activada), disminuye sus niveles durante la preeclampsia.

HIGADO

La hemodilución fisiológica en el embarazo normal disminuye los niveles de enzimas hepáticas circulantes en un 20% aproximadamente.

El 20 al 30% de los embarazos complicados con preeclampsia cursan con anomalía en las pruebas de función hepática. De hecho, este hallazgo correlaciona con trombocitopenia, proteinuria y complicaciones maternas. Se especula que la naturaleza de la alteración es debida a vasoconstricción del lecho hepático, pudiéndose demostrar un aumento en la resistencia de la arteria hepática en mujeres preeclámpicas pudiéndose producir una coagulopatía localizada que promueve la hemorragia secundaria al daño endotelial y la necrosis celular.

Histopatológicamente, se puede demostrar en la preeclampsia: Depósitos periportales de fibrina, necrosis hemorrágica y necrosis hepatocelular.

Weinstein acuño en 1982 el término síndrome de HELLP (elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas, por sus siglas en inglés) para definir una entidad reconocida desde hace 100 años. Los criterios diagnósticos, pulidos por Sibai en 1990, permitieron definir al síndrome de forma adecuada: Hemólisis (niveles séricos de lactato deshidrogenasa mayores de 600 U/L), aspartato aminotransferasa mayor de 70

U/L y trombocitopenia menor a 100,000/mcL. La presencia del síndrome se relaciona estrechamente con un peor pronóstico materno y fetal, especialmente mayor incidencia de coagulación intravascular diseminada.

La patogénesis del síndrome de HELLP sigue siendo un enigma, se han postulado teorías como el vasoespasmio de la arteria hepática, la mutación del factor V de coagulación. Otra cosa que hay que tomar en cuenta es la posibilidad de que el síndrome aparezca aún sin proteinuria significativa y aun sin hipertensión.

Probablemente la complicación más grave de la enfermedad hepática sea el infarto hepático (Aparentemente secundario al intenso vasoespasmio) y su ruptura (secundario a necrosis hepática, hipervascularidad, ruptura vascular, que generan un hematoma subcapsular o hemoperitoneo), que hasta en un 70 % resulta fatal.

RIÑÓN

La función renal se deteriora en la preeclampsia en dos etapas: la primera etapa involucra la función tubular y esta reflejada en una reducción del aclaramiento del ácido úrico y por lo tanto hiperuricemia. Más tarde, la filtración glomerular disminuye y sobreviene la proteinuria selectiva (con pérdida de gama globulinas, albúmina y transferrina, lo que disminuye la presión oncótica plasmática contribuyendo al edema típico de la preeclampsia) por lo tanto la hiperuricemia progresiva es un signo de evolución de la preeclampsia y la proteinuria es reconocida como un signo tardío (la que se asocia a peor pronóstico para el producto, particularmente en etapas más tempranas).

Los cambios histopatológicos del ovillo glomerular incluyen un aspecto rígido de sus contornos, mayor definición de sus lobulillos, escasa o nula proliferación mesangial que es más importante si la proteinuria es masiva y ausencia de infiltrado celular inflamatorio. Los túbulos se encuentran respetados pero a menudo puede presentarse una imagen de necrosis tubular aguda (NTA) en relación estrecha con una insuficiencia renal aguda (18)

A mayor detalle las células endoteliales de los capilares se observan aumentadas de tamaño, tumefactas por edema citoplasmático, con picnosis nuclear y citoplasma granular o vacuolar, esfaceladas, exponiendo su membrana basal y estrechando la luz capilar. Esta imagen se ha denominado "glomeruloendoteliosis", una lesión no inflamatoria que envuelve una tumefacción de las células endoteliales y depósitos fibrinoides subendoteliales y mesangiales que pasan los límites y ocluyen la luz capilar. Lesión que es característica aunque no patognomónica de la preeclampsia. Un estudio de microscopia electrónica reveló gran cantidad de podocitos conteniendo albúmina, inmunoglobulinas y Fibrinógeno, las lesiones también pueden obedecer a ruptura de la membrana basal glomerular o desprendimiento epitelial(30)

La complicación más grave (aunque rara) de la nefropatía preecláptica es la falla renal aguda: La disminución aguda del flujo ocasiona una necrosis tubular y cortical aguda. Aunque por definición todas las enfermedades con preeclampsia tienen compromiso renal, afortunadamente sólo un porcentaje de alrededor del 19% en preeclampsia y del 30% en presencia de síndrome de HELLP desarrolla una IRA. De estos casos menos del 50% requieren apoyo dialítico en cualquiera de sus modalidades(18).

CEREBRO

La eclampsia (la presencia de convulsiones no atribuibles a otras condiciones cerebrales en una paciente con preeclampsia) es la principal expresión cerebral del daño causado por la enfermedad, la causa de las convulsiones eclámpicas se explica por dos teorías:

• Resultado del vasoespasmo focal cerebral e hipoperfusión e isquemia cerebral focal con actividad eléctrica anormal. Lo que explicaría los casos de eclampsia sin hipertensión arterial, también daría cabida al hecho de la ausencia de secuelas posterior a la resolución del evento, así como la presencia de signos neurológicos previos a la aparición de convulsión.

• La hipertensión resulta en la necesidad de una autorregulación cerebral con la sobredistensión de los vasos intracraniales resultando en un daño endotelial, con la consiguiente extravasación de fluidos al espacio intersticial, provocando edema cerebral. Aunque faltan más estudios que apoyen esta teoría, el hallazgo de vasodilatación intensa puede ser secundario al uso de fármacos vasodilatadores para tratar la enfermedad.

Las angiografías cerebrales realizadas en pacientes con eclampsia revelan un vasoespasmo difuso de los vasos intracraniales, así como la tomografía computada demuestra la presencia de áreas de edema cerebral y de hipoperfusión. El ultrasonido Doppler muestra aumento en la resistencia vascular arterial (31) Las áreas más afectadas con los lóbulos parietales y occipitales.

Otra alteración neurológica de la enfermedad es la ceguera, que puede ser de origen retiniano (trombosis vascular, desprendimiento de la retina) o cortical (hemorragias petequiales y edema focal de la corteza occipital)

La hemorragia cerebral es una de las causas principales de muertes en pacientes con preeclampsia.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo que se han correlacionado de manera más significativa con la preeclampsia se pueden dividir en preconcepcionales o crónicos y vinculados con el embarazo:

PRECONCEPCIONALES

No vinculados con el compañero:

- ❖ Preeclampsia previa: El riesgo de padecer preeclampsia en el segundo embarazo, cuando la padecieron en el primer embarazo es del 13.1%, en comparación con el 1.7% cuando cursan normotensas en el primer embarazo .
- ❖ Antecedente Familiar de preeclampsia: Ya se ha demostrado la tendencia familiar que tiene la preeclampsia, alrededor del 26% de las mujeres hijas de madres que tuvieron preeclampsia, expresan la enfermedad y cada hija de madre que experimentó preeclampsia en su embarazo tiene un riesgo desde 1.7 veces mayor, hasta el triple de padecer la enfermedad y cuádruple si fue la forma grave (32)

Vinculados con el compañero

- ❖ Nuliparidad, primiparidad: es bien demostrada la mayor incidencia de preeclampsia en el primer embarazo, pero a últimas fechas se ha demostrado que el efecto protector de la multiparidad se pierde con el cambio de compañero .
- ❖ Exposición limitada a espermatozoides: Se ha demostrado que los métodos de barrera correlacionan hasta con el 60% de los casos de preeclampsia. En otro estudio, se demostró que la cohabitación en un plazo de 0 a 4 meses correlaciona con un riesgo relativo de 11.6 %, de 5 a 8 meses de 5.9% y de 9 a 12 meses de 4.2 % También la alta incidencia (24%) de hipertensión inducida por el embarazo en multiparas con padre diferente, se vinculó con un periodo notoriamente corto de exposición de espermatozoides antes de la concepción.
- ❖ Inseminación por donador, donación de espermatozoides: Con los mismos argumentos de los apartados anteriores, se ha postulado que la inseminación artificial con donador, incrementa casi al doble la posibilidad de cursar con preeclampsia.
- ❖ Padre participe de un embarazo con preeclampsia en otra mujer: Estos tienen casi el doble de posibilidades de que ocurra la enfermedad sin conciben con otra mujer (independientemente de si ella hubiera tenido ya un embarazo con preeclampsia o no) (33)

Presencia de factores subyacentes específicos:

- ❖ Hipertensión crónica y nefropatía: El 30 a 40% de las mujeres que cursan con preeclampsia grave de inicio temprano tienen hipertensión crónica como patología de fondo. El riesgo de preeclampsia es mucho mayor en pacientes que padecen nefropatía crónica, en especial cuando coexiste hipertensión.
- ❖ Obesidad, resistencia a la insulina y diabetes: Estudios al respecto muestran valores elevados de la insulina plasmática y/o resistencia a la misma; hallazgos que se han identificado incluso antes de la aparición de la preeclampsia y durante el puerperio de pacientes con dicho antecedente hipertensivo. La insulina, al menos de manera aguda es una hormona vasodilatadora que produce dilatación franca ante un aumento compensatorio insuficiente de la actividad simpática, por esto es posible que la falta de acción de la insulina en la vasculatura produzca la disfunción referida (34). La obesidad es la causa más frecuente del síndrome de resistencia a la insulina: La resistencia a las acciones glucorreguladoras de la insulina produce hiperinsulinismo para mantener las concentraciones adecuadas de glucosa. Se han propuesto varios mecanismos por medio de los cuales, la hiperinsulinemia puede producir hipertensión (35) La insulina estimula la resorción de sodio, promueve la proliferación de células del músculo liso vascular, modula la conductancia iónica, incrementa los niveles de endotelina I y tiene un efecto simpaticomimético con elevación de catecolaminas plasmáticas produciendo hiperreactividad vascular (de hecho la estimulación simpática en ratas produce una situación muy similar a la preeclampsia (36). contribuye a aumentar la presión arterial. El riesgo relativo que tiene una mujer obesa de padecer de preeclampsia varía entre 2.3 y 5.5 (37). La Diabetes, también está relacionada en mayor medida con la preeclampsia, hay informes de una incidencia del 30% en mujeres clases D, F, y R de White.
- ❖ Trastornos trombotíficos: Se ha encontrado una mayor incidencia de anomalías hemostáticas con la Deficiencia de proteína S , resistencia a la proteína C alteraciones metabólicas ligadas a la tendencia a la trombosis vascular, aunque no se han logrado asociar anomalías hereditarias de la coagulación.

- ❖ Hiperhomocisteinemia: La homocisteína daña la célula endotelial por varios mecanismos: Generación de peróxido de hidrógeno, depleción de la detoxificación de homocisteína mediada por óxido nítrico, aumento de la actividad del factor V (38)
- ❖ Síndrome antifosfolípidos: VDRL falso positivo, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, estos se asocian a trombosis vascular placentaria, vasculopatía decidual, depósito de fibrina intervellosa e infarto placentario.
- ❖ Dislipidemias: Se asocian a hipercolesterolemia y subsecuente aterosclerosis.
- ❖ Otro factor de riesgo que se ha asociado a la aparición de preeclampsia es la drepanocitemia, un estudio encontró que la tasa de preeclampsia es de un 24.7% en las mujeres negras con este rasgo, en comparación de un 10.3% en los controles (39)

Factores exógenos:

- ❖ Tabaquismo: El tabaquismo se relaciona con un incremento en la incidencia de preeclampsia, con datos sugerentes de un efecto dosis respuesta de menor riesgo para las que fumaban más, aparentemente a causa de nicotina (40)
- ❖ Estrés, ejercicio intenso: En estudios recientes se ha encontrado un vínculo entre la preeclampsia y el trabajo durante el embarazo, con un riesgo 3.1 veces mayor de preeclampsia en mujeres con empleos altamente estresantes (demanda psicológica alta, márgenes estrechos para la toma de decisiones) y un riesgo 2.3 veces mayor de presentar preeclampsia(41)
- ❖ Asociación inversa con cáncer de mama: Un estudio reciente valoró 182 referencias que sugieren que las mujeres que experimentaron preeclampsia durante su embarazo o quienes nacieron de un embarazo complicado con esta, tienen una disminución en el riesgo de padecer cáncer de mama. Se discuten los mecanismos hormonales que pudiesen explicar esta asociación: La preeclampsia es caracterizada por niveles reducidos de estrógenos y factor de crecimiento I insulín-ike, y por niveles elevados de progesterona, andrógenos, gonadotropina coriónica humana, cortisol insulina, estos factores pueden actuar sinérgicamente disminuyendo la incidencia de cáncer de mama.(41).

FACTORES DE RIESGO VINCULADOS CON EL EMBARAZO

- ❖ Embarazo múltiple: La incidencia de preeclampsia y eclampsia de inicio temprano son significativamente mayores en pacientes con embarazos gemelares, se ha encontrado un aumento casi del cuádruple de riesgo de cursar con la enfermedad, los embarazos triples cursan con aumento en la gravedad de la preeclampsia y no en su incidencia (42)
- ❖ Anomalías congénitas estructurales, cromosómicas y mola hidatiforme: Estos factores se han encontrado vinculados con preeclampsia, en presencia de malformación, se encontró un riesgo relativo de 1.34, especialmente las malformaciones del aparato genital masculino y las denominadas "anomalías congénitas múltiples", la trisomía 13, las triploidias (pueden aislarse la placentomegalia y la presencia de cifras muy altas de GCH como marcadores de muy alto riesgo para preeclampsia, así como la presencia de hidrops fetal). Ya es bien conocido el vínculo existente entre mola hidatiforme y preeclampsia de inicio temprano, el

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

aumento en el material genético paterno asociado a la placenta diádrica triploide, puede apoyar la participación de factores inmunitarios en la aparición de preeclampsia.

- ❖ Infección de vías urinarias: Teóricamente cualquier tipo de infección puede aumentar la síntesis de radicales libres, ciertas citocinas y enzimas proteolíticas, descubriendo la serie de eventos que culminarían en el síndrome hipertensivo gestacional .

CLASIFICACION DE LA HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO

El objetivo de clasificar los desórdenes hipertensivos en el embarazo atiende a motivos didácticos y a unificar distintos puntos de vista. Actualmente son dos los sistemas de clasificación más aceptados en el ámbito mundial , el primero con utilidad concerniente a criterios diagnósticos y el segundo, un sistema de clasificación propuesto que sigue el entendimiento actual de la fisiopatología de la preeclampsia .

Se podrá argumentar que el obstetra experimentado, armado con sus conocimientos fisiopatológicos, no necesita de un sistema de clasificación para identificar pacientes con preeclampsia y tratarlas de manera adecuada. Pero la estandarización del estado de la enfermedad al momento del diagnóstico es esencial para la unificación de criterios diagnósticos y , más importante, de tratamiento, también el otorgar a una paciente una clasificación justifica legalmente el tratamiento instituido, aunque es también del consenso general la aceptación del criterio medico individualizando a cada paciente como ser independiente, siendo de esta manera ambivalente en sus decisiones . Otra ventaja de la clasificación de mujer embarazada con un desorden hipertensivo, es el caso de los médicos que aún no gozamos de la experiencia y profundidad en conocimientos de decanos, la clasificación, permite alertar al médico de guardia y orientarlo a continuar una serie de pasos previamente establecidos, con un margen de error menor al que permitiría su experiencia, y finalmente lograr unificar criterios para poder comparar, bajo los mismos parámetros, los distintos reportes de la literatura internacional.

SISTEMA DE CLASIFICACION

La sociedad Internacional para el Estudio de Hipertensión en el embarazo (ISSHP), tiene un sistema muy detallado de clasificación. El mérito de este sistema de clasificación es que trata de abarcar todas las presentaciones posibles de los desórdenes hipertensivos en el embarazo, pero es demasiado amplia para el uso clínico rutinario .En esencia, este sistema de clasificación, requiere que la preeclampsia sea diagnosticada cuando la hipertensión de novo en el embarazo se acompaña de proteinuria.(tabla 1)

Tabla 1. International Society for the Study of Hipertensión in Pregnycy.

A. Hipertensión de novo y /o proteinuria en el embarazo (previa o posterior al parto).

1. Hipertensión gestacional (sin proteinuria)
2. Proteinuria gestacional (sin hipertensión)
3. Preeclampsia (hipertensión y proteinuria)

B. Hipertensión crónica y enfermedad renal.

1. Hipertensión crónica sin proteinuria.
2. Enfermedad renal crónica (proteinuria sin hipertensión).
3. Hipertensión crónica con preeclampsia sobre agregada (con proteinuria de reciente aparición en el embarazo).

C. No clasificada

1. Hipertensión y / o proteinuria que debutó antes de la semana 20 de gestación.
2. Cuando debutó por primera vez durante el embarazo, labor o puerperio y no hay datos suficientes para permitir el diagnóstico A o B.

D. Eclampsia.

Davey, MacGillivray. Am J Obstet Gynecol 1988; 158:892-8

El Programa Nacional para la Educación de la Hipertensión de EUA (NHBPEP) (1990), ha publicado su sistema de clasificación. Esta es una clasificación de enfoque predominantemente clínico, la cual diagnostica la preeclampsia cuando la hipertensión de novo en el embarazo es acompañada de proteinuria y / o edema. Es incierto cual es el énfasis que este grupo desea aplicar al edema en su sistema de clasificación, ya que este no es un signo clínico útil. Similar a la clasificación de ISSHP, la preeclampsia es generalmente diagnosticada en este sistema cuando la hipertensión de novo en el embarazo es acompañada por proteinuria y la hipertensión por si sola es referida como "hipertensión transitoria" del embarazo. La Sociedad Australiana para el Estudio de la hipertensión en el Embarazo (ASSHP) (1993) describe todo tipo de hipertensión de novo como "preeclampsia", subclasificando esta como "preeclampsia leve" cuando la hipertensión es el único aspecto y "preeclampsia severa" cuando hay cualquier evidencia de complicación multisistémica . Aunque su concepto de preeclampsia leve estaría en función de solo hipertensión, la preeclampsia per se es una entidad multisistémica capaz de afectar la placenta, los riñones maternos, el hígado o el cerebro y que es caracterizado por hipovolemia, vasoconstricción, etc., lo que deja mal definida la preeclampsia leve en este sistema de clasificación. El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) (1996), publicó un boletín técnico de acuerdo a la publicación de la NHBPEP, usando el término "hipertensión inducida por el embarazo " y lo subclasifica como leve y severa de forma muy parecida al documento de la ASSHP.

El sistema de clasificación para la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo que funciona en el INPER (tomado de la ACOG) se esquematiza en la siguiente tabla. (5)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- I. Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo
 - a. Preeclampsia leve
 - b. Preeclampsia severa
 - i. Inminencia de eclampsia
 - ii. Síndrome de HELLP
 - c. Eclampsia
 - d. Preeclampsia recurrente
 - e. Preeclampsia no clasificable
- II. Hipertensión arterial sistémica crónica asociada al embarazo

DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA INDUCIDA POR EL EMBARAZO

La tríada clásica para diagnosticar la entidad se ha compuesto de hipertensión, edema y proteinuria, desafortunadamente, muy poca atención se ha puesto en estas décadas a la poca especificidad de estos criterios, por lo que la literatura médica está plagada de sobrediagnósticos de preeclampsia.

HIPERTENSIÓN

La hipertensión ha sido diagnosticada típicamente por la presencia de tensión sistólica mayor a 140 mm Hg. y/o diastólica mayor a 90 mm Hg. o una diferencia de 30 mm Hg. en la presión sistólica con respecto a la basal o una diferencia de 15 mm Hg. en la presión diastólica con respecto a su basal, así como una presión arterial media mayor a 106 mm Hg. Estos niveles discriminatorios de presión sanguínea fueron escogidos ya que se ha sugerido que una presión diastólica mayor de 90mm Hg. se asocia a una mayor incidencia de proteinuria (5) y la presión sistólica en descontrol se asocia a un resultado perinatal adverso. Aunque las asociaciones más significativas se han realizado con pacientes en que se ha demostrado de manera objetiva un incremento real de la presión arterial con respecto a su basal o a la tomada en el primer trimestre en los rangos ya descritos.

Las investigaciones han mostrado actualmente una enorme diversidad de como los clínicos registran la presión sanguínea durante el embarazo, describiéndose incluso diferencias de hasta 20 mm Hg. Una controversia en particular radica radica en que ruido de Korotkoff se debe registrar la presión diastólica. La HISSHP y la ASSHP recomiendan el 4to ruido, mientras que la NHBPEP recomienda el 5to ruido (K5) Estudios recientes han mostrado en forma clara que K5 se acerca más a la presión diastólica intra-arterial real (5). Por otro lado son ampliamente reconocidos los problemas inherentes al uso rutinario de un esfigmomanómetro de mercurio con sus resultados subjetivos, pero también es incorrecto asumir que la toma automática de la presión arterial deba tener mayor exactitud en cuanto al resultado reportado, un estudio reciente realizado por Gupta y col demuestra la necesidad de validar los estándares tomados por aparatos automáticos de forma manual y que es imperativo comparar los resultados de los aparatos automáticos con estándares manuales (5)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Hasta el momento el baumanómetro de mercurio es el estándar de oro para la toma de la presión arterial, idealmente utilizándose un brazalete del tamaño adecuado para cada medida de brazo y registrando la presión diastólica en el quinto ruido de Korotkoff. Se recomienda el tomarla con la paciente en decúbito y sentada, con el fin de detectar ortostatismo. Debe hacerse cada 6 hr.

EDEMA

El edema es el signo menos significativo en el contexto de la del embarazo complicado con hipertensión. Este signo se presenta en la tercera parte de las pacientes con preeclampsia, y también se presenta en casi la tercera parte de las pacientes embarazadas. Aunque existen algunas diferencias en las características del mismo: La aparición y aumento en su intensidad son muy acelerados y el edema de la preeclampsia es de predominio en cara manos, persistiendo este aun después de levantarse la paciente, a diferencia del edema fisiológico que además es de partes declives.

El edema aumenta en la preeclampsia en gran parte como resultado del movimiento del espacio intra vascular al espacio intersticial motivado por cambios en la permeabilidad capilar. A diferencia del edema fisiológico del embarazo que refleja probablemente una retención exagerada de sodio y agua, acompañados de un aumento en la presión hidrostática. Los procesos fisiopatológicos divergen pero clínicamente no hay forma de diferenciarlos con certeza diagnóstica, por lo que se debe tomar con reserva este signo (aunque presente en las pacientes con preeclampsia) para efectuar el diagnóstico. Su importancia radica en que se debe considerar un foco de atención para la búsqueda intencionada de otros signos de Preeclampsia.

PROTEINURIA

La proteinuria se define clásicamente como la presencia de 300mg o más de proteína urinaria en 24hrs, o 100mg/dl en dos muestras de orina tomadas al azar. La presencia de proteinuria + se relaciona con un riesgo 3.8 veces mayor de evolucionar a la forma severa de la enfermedad.

Es importante señalar que tanto la proteinuria como lesión glomerular que caracteriza a la preeclampsia, se desarrollan tardíamente en el curso de la enfermedad. De hecho la preeclampsia se manifiesta clínicamente solo cerca del fin de un proceso fisiopatológico oculto, que puede iniciarse 3 a 4 meses antes de que se desarrolle la hipertensión.

La proteinuria se ha diagnosticado con poca certeza por décadas. El aceptar "1+" de proteinuria, como proteinuria real en un embarazo complicado con hipertensión, sobrestima a la proteinuria real en un 50% evidenciado por estudios recientes que indican el alto índice de falsos positivos tomados por tiras reactivas en práctica clínica de rutina. Saudan propone, para detectar proteinuria de una manera más certera el correlacionar la proteína urinaria con el rango de creatinina, el hecho de encontrar más de 30mg de proteína urinaria por mmol de creatinina, refleja más de 300mg por día. (43).

La proteinuria que habitualmente se presenta es en rango infranfrótico pero puede rebasar los 3.5 g/24hrs condicionando un síndrome nefrótico de diversa gravedad. La proteinuria es en un 90% a expensas de albúmina; sin embargo, también se eliminan proteínas diferentes como la transferrina, globulinas, y factores de coagulación tanto pro coagulantes como anticoagulantes predominando el déficit de estas últimas. Se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

favorece un estado de pro coagulación que junto con la actividad acelerada de la adhesividad de polímeros nucleares neutrofilos, agregación plaquetaria, con exposición de la membrana basal endotelial y la activación de la vía intrínseca de la coagulación explican la microangiopatía y presencia de trombosis arterial y venosa en territorio circulatorio materno. La participación renal en este tipo de complicaciones es definitiva, con micro y macro hematuria por ejemplo.

Se debe resaltar que la proteinuria puede no estar presente en casos de preeclampsia, de hecho se encuentran reportados casos de eclampsia en mujeres que no cursaron con proteinuria, por lo que la ausencia de este signo no debe tampoco descartar el diagnóstico.

Por otro lado también pueden estar presentes otras manifestaciones menos frecuentes, como ascitis o derrame pleural (las cuales estarían condicionadas por el mismo soporte fisiopatológico)

El Instituto Nacional de Perinatología tiene bien definidos los criterios diagnósticos para cada una de las subclasificaciones que su manual de Normas y Procedimientos de obstetricia y ginecología define (3):

1. La preeclampsia leve es diagnosticada después de la semana 20 de gestación, cuando aparecen dos o más de los siguientes signos (dos tomas consecutivas con intervalo de 6 horas con la paciente sentada) :

- .Presión sistólica igual o mayor a 140 mmHg ó elevación de esta en 30 mmHg sobre su presión habitual.
- .Presión diastólica igual o mayor a 90 mmHg ó elevación de esta 15 mmHg sobre su presión habitual.
- .Presión arterial media igual o mayor a 106 mmHg.
- .Proteinuria presente, menor de 3 gramos en orina de 24 hrs.
- .Edema persistente de extremidades o cara.

2. Preeclampsia Severa, con las mismas bases que la leve:

- .Presión sistólica igual o mayor a 160 mmHg
- .Presión diastólica igual o mayor a 110 mmHg
- .Presión arterial media mayor a 126 mmHg
- .Proteinuria mayor de 3 gramos en orina de 24 hrs.
- .Edema Generalizado

O uno de los siguientes signos:

- .Presión sistólica igual o mayor a 180 mmHg
- .Presión diastólica igual o mayor a 120 mmHg
- .Presión arterial media mayor o igual a 140 mmHg
- .Proteinuria mayor a 5 gramos en orina de 24 hrs.

O uno de los signos de preeclampsia leve asociado a:

1. alteraciones visuales
2. Dolor epigástrico o en hipocondrio derecho
3. Cefalea intensa
4. trastornos del estado de conciencia
5. Hiperreflexia generalizada.

3. Inminencia de eclampsia

Cuando después de las 20 semanas de gestación aparece uno o más de los siguientes datos:

- .Presión sistólica mayor de 185 mmHg con presión diastólica mayor a 115 mmHg
- .Proteinuria mayor de 10 gramos en orina de 24hrs.
- .Estupor

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- .Pérdida total o parcial de la visión
- .Dolor en barra en epigástrico
- .Hiperreflexia generalizada

4.ECLAMPSIA;

Cuando después de la semana 20 de gestación o en los primeras 14 días del puerperio, se presentan convulsiones o estado de coma acompañados de hipertensión, edema y proteinuria.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se deben tomar en cuenta los procesos microangiopáticos que pueden complicar el embarazo para establecer un diagnóstico preciso y un plan terapéutico acertado que ayude verdaderamente al binomio que acude con este tipo de problema.

SÍNDROME UREMICO HEMOLÍTICO (SUH)

Es característicamente una enfermedad de la infancia (cuando se relaciona con el embarazo aparece típicamente en el puerperio) que altera la función renal y produce destrucción de plaquetas y hemólisis.

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT)

Con manifestaciones SUH, generalmente se manifiesta en el 3er o 4to decenio, de predominio en mujeres típicamente cinco son las manifestaciones (estas se encuentran en el 40% de las pacientes). Trombocitopenia, hemólisis microangiopática, síntomas neurológicos, afección renal y fiebre. La lesión histológica característica es la trombosis hialina de las arteriolas.

Ambos grupos, se manifiestan por metrorragia, hemorragia gastrointestinal, fácil formación de hematomas y epistaxis. También son comunes los síntomas neurológicos: letargo, confusión, cefalea, disfasia y convulsiones. El dolor abdominal es un síntoma frecuente, puede haber hematuria, ictericia, equimosis y petequias en la piel y mucosas.

Todas las pacientes cursan con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, lo que obliga a iniciar el tratamiento, aunque también las pacientes sucen cursar con afección neurológica y renal en un 60% o fiebre en un 25% LDH como marcador de hemólisis mayor de 1000 U/L , las pruebas de coagulación son normales.

HIGADO GRASO AGUDO DEL EMBARAZO

Aparece generalmente en el 3er trimestre en una de cada 13,000 gestaciones, con supervivencia del 10% sin tratamiento. Caracterizado por cefalea, náuseas, vómito, malestar general, o dolor abdominal, 50% cursan con hipertensión, con hemorragia vaginal o digestiva al inicio y periódicamente. Hay infiltración grasa micro vesicular, observándose disfunción hepática con gluconeogénesis alterada disminución en la producción de proteínas plasmáticas y aumento en la concentración de amoniaco: hipoglucemia e hiperamonemia.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Es importante descartar procesos auto inmunes como el Lupus eritematoso sistémico, ya que también en este proceso puede haber anomalías hematológicas, renales y neurológicas, pudiendo también cursar con pruebas de función hepática alteradas. Se debe hacer énfasis en los antecedentes de artralgias y manifestaciones cutáneas así como la realización de serologías y niveles de complemento.

SEPTICEMIA

Los criterios diagnósticos con hipertermia mayor de 38 grados o hipotermia menor de 36 grados, taquicardia mayor de 90 latidos por minuto, taquipnea, hipocapnia, leucocitosis o leucopenia, bandemia, hipotensión en el choque séptico. Los factores de riesgo son: Pielonefritis, endometritis, amniotitis, apendicitis complicada y aborto séptico. Pueden verse afectados múltiples sistemas simulando una EHIE severa, inminencia de eclampsia o eclampsia. El obstetra debe poner especial atención a los signos vitales.

TRATAMIENTO

La paciente en la que se detecta enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo debe ser sometida a una valoración integral para determinar la morbilidad al momento del diagnóstico, la valoración incluye un examen físico integral y pruebas de laboratorio que estadifiquen de manera adecuada a la paciente para establecer un plan terapéutico, que va desde el manejo ambulatorio con monitorización externa de cifras de tensión arterial e indicación de medidas higiénico dietéticas, hasta el ingreso urgente a una unidad de cuidados intensivos para la estabilización de la paciente con interrupción inmediata del embarazo .

NORMAS GENERALES PARA EL MANEJO (3)

CIRUGÍA.

- Si existe alguna urgencia obstétrica
- Desprendimiento prematuro de placenta
- Trabajo de parto con contraindicación para vía vaginal

PISO.

- Todas las variedades de preeclampsia severa deberán internarse previo a la interrupción del embarazo en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Las pacientes diagnosticadas en piso o en las que se tenga sospecha diagnóstica deberán ser valoradas por el mismo servicio para su traslado.

UCIA

- TA Sistólica de 180 mmHg

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- TA Diastólica de 110 mmHg.
- Ausencia de trabajo de parto o urgencia obstétrica.
- Alteración en las PFH, pruebas de coagulación o BH.
- Alteración del estado de conciencia.
- Presencia de signos de vasoespasmo.

LABOR

- Trabajo de parto sin contraindicación para la vía vaginal.

URGENCIAS.

*Administración de solución Hartmann de acuerdo al déficit de agua estimado

- Solución mixta infusión de 100 a 150 ml/ hr.
- Monitorización de la Tensión Arterial cada 15 min.
- Exámenes de laboratorio.

MEDICAMENTOS (dosis de inicio en el servicio de Urgencias)

- Alfametildopa 500 mg V.O.
- Hidralazina 50 mg V.O.
- Dexametasona 16 mg I.V. de corroborarse trombocitopenia.

QUIRÓFANO

*Interrupción del Embarazo vía abdominal o por la vía obstétrica más conveniente.

*Anestesia general o epidural dependiendo de las condiciones y criterio del anestesiólogo

TRABAJO DE PARTO.

- Aplicación de catéter para presión venosa central
- Monitorización continua de presión arterial periférica, presión venosa central, frecuencia cardíaca y diuresis.
- Monitorización de frecuencia cardíaca fetal y actividad uterina.
- Conducción del trabajo de parto.
- Anestesia epidural.
-
-
- MEDICAMENTOS (En caso necesario)
- Alfametildopa 500 mg V.O. cada 8 hr.
- Hidralazina 20 mg aforada en 100 ml de solución fisiológica para infundir en una hora, tomando T/A cada 10 min y regular goteo para mantener diastólicas y de 80 y 90 mmHg.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Una vez regulada la presión se continuará con hidralazina 50 mg V.O. c/ 6 hr + Dexametasona 16 mg de impregnación en caso de anemia hemolítica microangiopática o trombocitopenia.
- DFH dosis de impregnación en caso de inminencia de eclampsia. *Abreviar período expulsivo mediante la aplicación de fórceps.*

MEDIDAS TERAPEUTICAS

U C I A .

- ayuno
- Reposo en decúbito lateral izquierdo
- Signos vitales y uresis horaria.
- Aplicación de catéter central
- Sonda de Foley
- Proteinuria cada 24 hr
- Electrocardiograma al ingreso
- Monitorización cardiaca continua
- Cardiotocografía fetal anteparto a partir de las 32 semanas de gestación.
- Mantener las presión venosa central entre 8 y 12 mmHg.

MEDICAMENTOS

- Alfametildopa 500 mg V.O. cada 6 hr.
- Hidralazina 50 mg V.O. cada 6 hr.
- Nitroprusiato de Sodio en caso de emergencia hipertensiva o a falta de respuesta al tratamiento inicial a dosis de 0.25 ugrs a 5 mcg/ kg/min.
- Dexametasona 16 mg dosis de impregnación y 8 mg I.V. c/8 hr en caso de anemia o trombocitopenia.

CRITERIOS DE INTERRUPCION DEL EMBARAZO

MATERNOS:

- Elevación de la creatinina sérica de 1 mg/dl en relación a la basal.
- Elevación del ácido úrico en sangre de 1 mg/dl en 24 hr o por ambas de 10 mg/dl independientemente del valor previo.
- Descontrol de cifras tensionales

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Oliguria menor a 20 ml/hr.
- Datos sugestivos de inminencia de eclampsia.
- Eclampsia.
- Síndrome de HELLP.

FETALES

- Baja reserva fetal
- Oligohidramnios severo.

MANEJO DE LA PREECLAMPSIA LEVE

Hospitalización: Se ha discutido desde hace tiempo si existe diferencia entre hospitalizar o no a la paciente. Se han realizado diversos estudios, con resultados controversiales, aunque en la mayoría de ellos se ha logrado demostrar la disminución del avance hacia la forma severa, no existe evidencia de que el resultado perinatal mejore en el primero de los casos.

Vigilancia ambulatoria: Al no encontrar diferencias significativas entre la hospitalización y el manejo ambulatorio de la paciente con preeclampsia leve, varios investigadores decidieron diseñar un aparato de vigilancia integral, dirigido a la revaloración continua de la paciente y disminuir eficazmente la morbilidad, así centros hospitalarios diseñaron su sistema propio de vigilancia, demostrándose por estudios que las pacientes con preeclampsia leve vigiladas estrechamente de manera ambulatoria, se benefician por el mismo tiempo que esto prolonga su embarazo, que las pacientes hospitalizadas. Los métodos de atención establecidos consisten en vigilancia de presión arterial, valoración de proteinuria, cuantificación de movimientos fetales, perfil biofísico de requerirse.

El programa que el instituto nacional de Perinatología propone para la vigilancia de estas pacientes consiste en atención ambulatoria, valoración de los exámenes básicos de rutina, valoración semanal integral de la paciente con:

1. Valoración de creatinina, ácido úrico, proteinuria y hematocrito.
2. Ultrasonografía obstétrica de segundo nivel con valoración subsecuente según resultado.
3. Prueba sin estrés anteparto a partir de la semana 32.

Tratamiento farmacológico: se han estudiado diversos fármacos antihipertensivos para mejorar el resultado perinatal de las mujeres con preeclampsia leve: Nifedipina, labetalol, metoprolol, pindolol, timolol, hidralacina, nicardipina, etc. Ningún estudio ha señalado mejor resultado perinatal que el de aquellos con solo hospitalización, así hay pocos datos para apoyar los antihipertensores en el tratamiento de la preeclampsia leve lejos del término.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La conducta sugerida por la s Normas y procedimientos de Obstetricia y ginecología del INPer.(3) señala varios puntos:

1. Reducción de la actividad física.
2. Incremento de la ingesta de proteínas de origen animal.
3. Disminución de la ingesta de sodio en la dieta.
4. Uso de laxantes suaves.
5. No usar antihipertensivos por que :
 - a) Enmascaran el cuadro.
 - b) No mejoran en nada el padecimiento
 - c) 95 % de las pacientes con preeclampsia son casos LEVES.
6. los casos que no responden al tratamiento ambulatorio se hospitalizan para reclasificación y son manejados como preeclampsia severa.

MANEJO DE LA PREECLAMPSIA GRAVE

Cuando se clasifica a la paciente como preeclampsia grave, se debe particularizar el caso tomando en cuenta todos los factores que rodean, esto, para dar el tratamiento óptimo al binomio:

TRATAMIENTO DE LA PACIENTE LEJOS DEL TERMINO

La interrupción del embarazo es el único tratamiento eficaz para la madre, sin embargo en ciertos casos se deben valorar los beneficios que la madre obtiene de esto con lo que obtiene el feto. Cuando el embarazo se encuentra aún lejos del término (especialmente entre las 28 y 32 semanas), el tomar este tipo de decisiones es muy difícil, se debe valorar el beneficio que pudiese lograr el feto de la administración de glucocorticoides y prolongar el embarazo hasta documentar o sospechar madurez pulmonar, así como la posibilidad de deterioro progresivo a causa de la enfermedad. La enfermedad de membrana hialina es la principal causa de morbilidad en este tipo de productos por lo que se recomienda la administración de esteroides para acelerar la madurez pulmonar, lográndose mejores resultados perinatales que si se interrumpiera el embarazo de inmediato(44)

Se han realizado dos estudios aleatorios comparando el tratamiento conservador activo y el expectante en mujeres con preeclampsia grave lejos del término, en ambos estudios no se encontró aumento de las complicaciones maternas, pero si una prolongación estadísticamente significativa del embarazo, de 7.1 y 15.4 semanas en promedio de cada estudio, menor estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales, menor número de recién nacidos que requirieron ventilación, disminución de las complicaciones neonatales totales, menor índice de síndrome de distrés respiratorio, mejor peso al nacer, aunque mayor índice de peso bajo para edad gestacional (45), se realizó un estudio mexicano prospectivo con similares resultados, realizado en un hospital de 3er nivel de la ciudad de México, lo que avala la calidad de la vigilancia materno-fetal (46)

Los objetivos del manejo conservador deben ser siempre el bienestar y la seguridad materna y el nacimiento de un recién nacido maduro en óptimas condiciones, el límite de edad gestacional debe variar en cada institución dependiendo de la disponibilidad y experiencia de la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, así como de sus recursos de vigilancia materno-fetal (46)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Es importante señalar que las pacientes deben ser cuidadosamente seleccionadas y seguidas de manera intra hospitalaria (generalmente, alrededor de dos terceras partes cumplen con criterios para manejo expectante):

- ❖ Los productos en los que se documenta madurez pulmonar, son extraídos inmediatamente.
- ❖ En los casos en los que se documente algún deterioro progresivo orgánico debe optarse por la interrupción inmediata de la gestación: Síndrome de HELLP, sufrimiento fetal, inminencia de eclampsia, complicaciones obstétricas, etc.
- ❖ Es primordial el juicio del obstetra para valorar cada caso, en el análisis progresivo del estado general de la paciente, de sus pruebas de laboratorio, su edad gestacional, esquemas de madurez pulmonar , etc., para establecer el plan más adecuado a cada caso en particular.

TRATAMIENTO ACTIVO

Al ingreso a Urgencias:

1. Interrogatorio: Valorar la presencia de síndrome vasculoespasmódico o afección a órgano blanco: cefalea, escotomas, amaurosis, dolor precordial, disnea, dolor en barra epigástrico, hemorragia vaginal. La cefalea se asocia a perfusión cerebral anormal, tanto insuficiente como excesiva .(3). Interrogar sobre fármacos recibidos, hospitalizaciones previas.
2. Exploración Física : Exploración Obstétrica, corroborar tensión arterial, valorar estado de conciencia. Exploración intencionada para encontrar datos de afección a órgano blanco: Estertores, papiledema, 3er ruido cardíaco, hipersensibilidad del cuadrante superior derecho abdominal, edema, ascitis, Hiperreflexia, signos de lateralización , petequias, equimosis. Se puede observar lesiones retinianas tales como lesiones epiteliales pigmentarias opacas y cúmulos serosos, las que son manifestaciones de isquemia coroidal .
3. Solicitar: Biometría hemática completa.

Química sanguínea con pruebas de función hepática.

Electrolitos séricos.

Pruebas de coagulación (solo cuando no se cuenta con ellas o hay evidencia de sangrado, sospecha de coagulopatía, trombocitopenia y el nivel de lactato deshidrogenasa es anormal)(47)

REPOSICIÓN HÍDRICA

El Preeclampsia per se es un estado de hipovolemia intravascular, con redistribución de fluidos al espacio intersticial, en la mayoría de los centros hospitalarios, la reposición de líquidos es el primer paso en el tratamiento de la preeclampsia. En el Instituto Nacional de Perinatología se recomienda el paso de 300 ml de una solución de dextrán 10%.

Las ventajas que otorga la reposición hídrica son:

1. Reposición de volumen.
2. Disminución del riesgo de hipotensión al uso de vasodilatadores.
3. Produce un ligero decremento de la presión arterial.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Los argumentos que se han propuesto en contra de la administración de líquidos son:

1. Hay un aumento en la incidencia de edema agudo de pulmón por movilización tardía del líquido extravascular.
2. La expansión de volumen aumenta el umbral de efectividad de los vasodilatadores.

Por otra parte, no hay un acuerdo generalizado acerca del tipo de soluciones cristaloides que deben utilizarse y este tema escapa al objetivo de la presente revisión. Donde no existe duda es que debe alcanzarse una expansión intravascular aguda, cautelosa y permanente que mejore el gasto e índice cardíaco, lleve a una PVC entre 8 y 10 cm agua, reduzca el tiempo de llenado capilar distal y mejore la diuresis horaria. Al respecto, aparte de otros datos que indica la corrección del estado de hemoconcentración, el mejor marcador de la perfusión sistémica es la diuresis, en ausencia de daño estructural y de obstrucción vesical.

La diuresis espontánea, sin agregar diurético, es un indicador útil de la suficiencia del tratamiento expansor del volumen intravascular. Tiene mayor valor cuando se combina con otros parámetros que evalúan la administración de líquidos. Se recomienda alcanzar una diuresis de 100ml/h en promedio y como rango mínimo los 50ml/h ya que volúmenes menores deben ser considerados como oliguria en P-E. Es raro encontrar cifras de anuria, es decir 20 mL/h o menos.

FARMACOTERAPIA

El objetivo principal de la terapia farmacológica es la prevención de edema cerebral y de las convulsiones. Es importante también controlar la presión arterial, con el propósito de disminuir la presión diastólica por debajo de 100mm Hg.

Se debe tomar en cuenta el riesgo de sufrimiento fetal al disminuir de manera súbita y/o excesiva la presión arterial. Otro factor a tomar en cuenta es el descenso de la presión arterial en un 15% posterior a la anestesia epidural, así como la gran variabilidad individual en la respuesta a cada fármaco y el hecho de que estos fármacos no merman predecible, precisa o suave la presión arterial.

AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS

1. Hidralazina: Es un fármaco seguro y eficaz. Es un vasodilatador arteriolar directo, con actividad simpática que produce taquicardia y aumento del gasto cardíaco, lo que aumenta el riesgo uterino. Las probables desaceleraciones tardías que ocurrirían posterior a la administración del fármaco, responden adecuadamente a las maniobras habituales de reanimación externa.

.Metabolismo: Hepático

.Dosis: 5 a 10 mg IV C/20 minutos hasta una dosis total de 30 mg (cambiar fármaco ante ineffectividad).

.Inicio de acción: 10 a 20 minutos.

. Duración de acción: 3 a 6 hrs.

. Efectos adversos: Taquicardia, cefalea, rubor, agravación de la angina.

2. **Labetalol:** Es un agente de moderada potencia, bloqueador [] no selectivo y [] postsináptico. Produce bradicardia y aumenta la resistencia vascular sistémica y no afecta el flujo útero-placentario.
.Dosis: 20 a 80 mg IV C/10 minutos hasta un máximo de 300mg.
.Inicio de acción: 5 a 10 minutos.
.Duración de la acción : 3 a 6 horas.
Efectos adversos: Hormigueo en cuero cabelludo, vómito, bloqueo cardiaco.
No se dispone de este fármaco actualmente en México.
3. **Nitroprusiato de sodio:** Este fármaco fotosensible es el antihipertensor más potente lo que obliga a vigilar la presión de forma invasiva y continua, es un vasodilatador que actúa tanto a nivel arteriolar como venular. Se usa solamente en casos de crisis hipertensiva severa.
.Dosis: 0.25 a 5 mcg/Kg/min IV no exceder esta dosis
.Inicio de acción: Inmediato.
.Duración de la acción: 1 a 2 minutos
Efectos adversos: Nausea, vómito, sacudida muscular intoxicación por tiocinato y cianuro.
4. **Nitroglicerina :** Vasodilatador venular, aumenta el riesgo sanguíneo uterino.
. Dosis: 5 a 100mcg/min. IV.
.Inicio de acción: 2 a 5 minutos.
.Duración de la acción: 3 a 5 minutos.
Efectos adversos : Cefalea, metahemoglobinemia , taquiflaxia.
5. **Nicardipina:** Bloqueador de calcio, de amplio uso en las emergencias hipertensivas, categoría C en el embarazo, posee mayor selectividad por los vasos sanguíneos con menos efectos adversos a nivel cardiaco, en animales puede llegar a producir acidosis y muertes fetales, no hay estudios amplios en mujeres embarazadas, por lo que su uso se reserva para el puerperio.
.Dosis: 5 a 15mg/ h IV .
.Inicio de acción:5 a 10 minutos.
.Duración de la acción: 4 a 5 hrs.
Efectos adversos: Taquicardia, cefalea y flebitis.
6. **Isoxuprida:** 50 mg/250mL de sol. Glucosada al 5% a dosis-respuesta mediante microgotero o bomba de infusión.
7. **Diazóxido:** Intravenoso sin diluir en forma de bolos a razón de 13 mg / Kg. sin exceder dosis de 150 mg, puede repetir dosis cada 15 minutos (se potencia su efecto cuando se usa simultáneamente con otro vasodilatador).Su uso aun esta limitado debido a su acción errática y poco controlada.

AGENTES ORALES.

Nifedipina: Bloqueador de los canales de calcio de los músculos cardíaco y liso, de uso agudo y útero-placentario, aumenta la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y el gasto cardíaco. Por vía sublingual puede tener efectos indeseables por hipotensión súbita no controlable e impredecible, por lo que su utilización es limitada preferentemente durante el puerperio. Es más efectiva que la hidralazina para el control de la presión arterial.(69)

.Dosis: 10mg c/30 minutos VO. La dosis sublingual u oral varía de 10 a 60 mg/día.

.Inicio de acción: 5-10 MINUTOS.

.Duración DE la acción: 4 a 5 horas.

.Efectos adversos: Cefalea, taquicardia, interacción sinérgica con el sulfato de magnesio (bloqueo neuromuscular e hipotensión).

Clonidina: Agonista α_1 central, categoría C del embarazo, produce hipertensión de rebote al suspender de manera brusca el medicamento.

.Dosis: 0.2 mg VO y después 0.1 mg c/h

.Inicio de acción : 30 minutos.

.Duración de la acción : 6 a 8 hrs.

.Efectos adversos: Mareo, bradicardia, hipotensión ortostática, hipertensión de rebote al suspender el fármaco.

Hidralazina: La dosis varía de 10 a 50mg cada 6 h, se recomienda no utilizar dosis mayores a 400 mg/día (puede haber taquicardia y cefalea).

Propranolol: La dosis oral de 20 a 120 mg/día, Metoprolol de 50 a 200 mg/día puede asociarse a Hidralazina, α metil dopa o Nifedipina (doble o hasta triple esquema antihipertensivo).

Nitroglicerina: Indicado en caso de toxemia severa asociada a edema pulmonar agudo, dosis de 5 a 20 mg/día.

alfa - metildopa : la dosis oral de 250 a 3000 mg/ día, valorar la función hepática, puede causar anemia hemolítica autoinmune.

PROTECCIÓN DE ORGANO BLANCO

ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA

Generalmente, cuando la presión arterial diastólica sobrepasa los 130mm Hg. la paciente puede cursar con daño vascular central (aunque el grado de tolerancia es muy amplio entre diferentes pacientes) que revierte al controlarse la presión pero frecuentemente deja secuelas permanentes. Se caracteriza por necrosis arteriolar, infartos cerebrales y hemorragias. Se identifica por cefalea intensa, trastornos visuales, náusea, vómito, convulsiones, confusión, estupor y coma. Cuando se presentan signos neurológicos focales o de lateralización se debe sospechar alguna otra enfermedad vascular como

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

hemorragia, embolia, o trombosis. A la exploración física se pueden encontrar exudados y papiledema retinianos, así como signos de nefropatía y cardiopatía.

Es importante diferenciar esta secuela hipertensiva de la eclampsia, la que por lo general no cursa con hipertensión grave (20% de las pacientes eclámpicas cursan con presiones menores de 140/90 mm Hg.) y en las que no se encuentran los hallazgos a la exploración física que se encuentran en la encefalopatía hipertensiva.

La pérdida de la autorregulación, produce vasodilatación generalizada, lo que produce extravasación y edema cerebral vasógeno, con los daños ya descritos. Es importante señalar la predilección del edema cerebral por la circulación posterior, lo que sugirió que se acuñara el término Leucoencefalopatía posterior reversible: Aparentemente la inervación simpática de la inervación anterior permite la vasoconstricción sostenida, mientras que los vasos vertebrobasilares carecen de este tipo de inervación.

Sulfato de Magnesio: Es el medicamento de primera elección en caso de eclampsia o inminencia de eclampsia, tiene efecto estabilizador de membrana, por lo es efectivo como anticonvulsivante (yugula las crisis), anticomitial e hipotensor. La dosis de impregnación recomendada es de 4 g en bolo y en infusión a razón de 2- 3 g/h (recalcando no exceder de 12g como dosis total) . Se deben vigilar efectos de sobredosis, su antidoto es el gluconato de calcio a razón de 1g por vía intravenoso.

Fenitoina (DFH) : a razón de 15 mg / kg. intravenoso cada 6 h (dosis de impregnación) se continúa a razón de 125 mg intravenoso cada 8 h o bien, oral 100 mg cada 8 h por tiempo variable (hasta por 6 meses).No exceder de 1 gr. Al día

Fenobarbital: Oral a razón de 100 mg /día o parenteral 0.33 mg intravenoso cada 8 o cada 12 h (individualizar), es la alternativa cuando no hay DFH, o Tiopental: 1.5 a 3.5 mg/Kg en bolos.

Diazepam: Solamente se utiliza para yugular la crisis convulsiva a razón de 10 mg intravenoso lentamente (se debe tener presente la posibilidad de requerir intubación y ventilación mecánica asistida, al igual que con los fármacos anteriormente descritos). No tiene utilidad como profiláctico anticonvulsivo. Aumenta el riesgo fetal y puede desestabilizar la membrana celular.

Cloropromazina: de Uso limitado (disminuye el umbral a la convulsión) la dosis 12.5 mg intravenoso y 12.5 mg intramuscular (dosis única).

Dexametasona: 16 mg intravenoso, posteriormente 8 mg cada 8 h (durante 24 a 48 h); el fundamento para utilizarlo es favorecer la síntesis de surfactante pulmonar fetal, manejo protector del endotelio vascular y como manejo anti- edema cerebral (controvertidos sus resultados).

Diuréticos: De utilidad (diuréticos de asa como furosemida) en el manejo del edema cerebral, insuficiencia renal aguda, cardíaca y pulmonar aguda. Los diuréticos osmóticos como el manitol al 10 % se utilizan en casos de edema cerebral e insuficiencia renal aguda.

Dipiridamol: 30 a 60 mg diluidos en sol. Mixta cada 6 h, tiene efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario mejorando la microcirculación y hemorreología (puede provocar cefalea intensa).

Dopamina: a dosis dopa (2-4 mg/Kg/min) mejora la microcirculación esplacnorrenal, indicado en casos de insuficiencia renal aguda.

MANEJO OBSTETRICO

Antes de proceder al manejo quirúrgico, en todos los casos, se dará manejo medico previo, siempre deberá individualizarse la decisión inclinando la balanza en su mayoría por la vía abdominal (operación cesárea) haciendo revisión sistemática del área hepática, utilizando técnica depurada (hemostática) y contemplando la posibilidad de complicaciones quirúrgicas (ruptura hepática, sangrado incoercible por hipotonía uterina, inserciones anómalas de la placenta, etc) que requerirán de maniobras quirúrgicas alternas o simultáneas (compresión tipo Mickulicks, ligadura de vasos hipogástricos, vasos hepáticos, etc).

Analgesia/ Anestesia Obstétrica: los pacientes con toxemia severa, previamente manejadas (compensadas o estabilizadas) son candidatas a bloqueo peridural, sin embargo, en los casos convulsivo-comatosos o con trastornos hemostáticos es preferible la anestesia general endovenosa con apoyo ventilatorio mecánico, individualizando cada caso.

Asistencia pediátrica: Los productos de madres con toxemia severa nacen en condiciones desfavorables, por lo que requieren de atención especializada(48) (68)

TRATAMIENTO DE LA ECLAMPSIA

La eclampsia es la principal causa de muerte en nuestro medio, complica el 2 al 4% de los casos de preeclampsia y se caracteriza por convulsiones complejas, tónicoclónicas generalizadas que se desarrollan vinculadas a la Enfermedad hipertensiva inducida por el Embarazo. La eclampsia se designa como anteparto, intraparto o posparto (hasta 10 días posteriores al parto) dependiendo de la temporalidad de la aparición.

Las convulsiones suelen iniciarse cerca de la boca por unos segundos, a lo que sigue una crisis tónica de 15 a 20 segundos de duración, caracterizada por cara distorsionada, ojos protuidos, brazos flexionados, se aprietan las manos y los miembros inferiores se invierten. Continúa la fase clónica que dura aproximadamente 1 minuto, inicia con apertura y cierre intermitente de la boca, seguida de los párpados, los músculos faciales y posteriormente todos los músculos se contraen y relajan, posteriormente, los movimientos disminuyen en intensidad y frecuencia hasta que la mujer yace inmóvil. Durante la convulsión, el diafragma se encuentra fijo con la respiración suspendida, que reinicia con una inspiración profunda, prolongada y estertorosa, cursando con taquípnea en respuesta a acidosis láctica e hipoxia, a continuación se produce un coma. Posterior a la primera convulsión, generalmente continúan otras, que pueden ser tan frecuentes que no se perciba a diferencia entre una y otra. La muerte sobreviene después de varias convulsiones repetidas y frecuentes. Fiebre de 39° C o mayor indica probable hemorragia del sistema nervioso central.

Después de las convulsiones eclámpicas puede presentarse edema agudo pulmonar, de mal pronóstico, debido principalmente a insuficiencia cardiaca, resultado de la combinación de la hipertensión grave y administración energética de líquidos intravenosos. También es importante tomar en cuenta la posibilidad de aspiración de contenido gástrico, si las convulsiones se acompañan de vómitos simultáneos.

Las hemorragias cerebrales son más frecuentes en pacientes con hipertensión arterial subyacente. Puede presentarse ceguera por grados diferentes de desprendimiento retiniano o por isquemia o infarto del lóbulo occipital, con pronóstico bueno en ambos casos y recuperación total alrededor de una semana. También es posible observar psicosis posterior a las convulsiones, que puede durar hasta 2 semanas.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El tratamiento de la eclampsia consiste en la estabilización de la paciente en una unidad de cuidados intensivos e independientemente de la edad gestacional, la interrupción inmediata de la gestación (3):

1. Yugular crisis convulsivas.
2. Mantener vías aéreas superiores permeables.
3. Catéter de presión venosa central.
4. Carga rápida de solución Glucosada 10%.
5. Cateterización vesical.
6. Diazepam: 10 a 20mg IV lento.
7. Difenhidantoina: 50mg IV.
8. Dexametasona: 10mg IV.
9. Clorpromazina: 12.5 a 25mg IV.

Se debe poner especial atención a la corrección de la hipoxia y acidosis así como el control urgente de la tensión arterial, esto se logra en la mayoría de los casos con antihipertensivos a dosis submáximas: α -metildopa 500mg, Hidralazina 50mg y pindolol 5mg, lo anterior, a modificación según los requerimientos para lograr el objetivo terapéutico.

SULFATO DE MAGNESIO

Hace 70 años que el sulfato de magnesio se empezó a usar para subyugar o prevenir las convulsiones eclámpicas y aun , no se sabe el modo de acción, probablemente tenga alguna acción anticonvulsiva específica al nivel de la corteza cerebral. Típicamente cesa la convulsión después de la administración del sulfato de magnesio y , en una a dos horas, la paciente recupera el estado de alerta con grados diferentes de desorientación. Su eficacia profiláctica ha sido comprobada en diversos estudios clínicos, aunque existen ensayos que no demuestran así, un argumento es el hecho de que el índice de aparición de eclampsia no ha disminuido en los últimos 30 años a pesar de amplio uso del sulfato de magnesio para prevenir las crisis convulsivas.

Existen varios esquemas de administración de sulfato de magnesio:

Zuspan, propuso en 1966 su esquema consistente en infusión de 4g, continuando con 1g horario para mantenimiento (49), posteriormente Sibai encontró fracasos con este esquema y propuso uno nuevo de mantenimiento con 2g de sulfato de magnesio, para después recomendar una dosis de inicio de 6g, lo que

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

mantiene aparentemente rangos terapéuticos séricos (50), que se han estimado en 3.5 a 7 mEq/dl O 4.2 a 8.4 mg/dl. Otro esquema propuesto es el que consiste en la administración inicial intravenosa de 4g. De MgSO4 para establecer el nivel terapéutico deseado y mantenerlo con inyección intramuscular inmediata de 10 g, seguidos de 4 g IM C/4 hr.

Se debe monitorizar directamente el paso del fármaco para detectar tempranamente signos de intoxicación al magnesio: Se debe vigilar el gasto urinario, ya que el fármaco se excreta casi en su totalidad por vía urinaria, asegurarse de que el gasto urinario de las últimas 4 horas anteriores excede los 100ml. Vigilar que se encuentre presente el reflejo rotuliano y ausencia de signos de depresión respiratoria. El reflejo rotuliano desaparece cuando se alcanza una concentración plasmática de 10 mEq/l, supuestamente debido a una acción curariforme, cuando los niveles terapéuticos se elevan por arriba de esta concentración se desarrolla depresión respiratoria y por arriba de 12 mEq/l o más aparece parálisis y paro respiratorio, la administración de gluconato de calcio , 1g. IV, puede revertir efectos del fármaco.

SÍNDROME DE HELLP

En 1982, Weinstein, acuñó este término, que describe la presencia de hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y trombocitopenia(51)

Se ha descrito que casi la tercera parte de los casos se diagnostican en el puerperio, el 6% debutan antes de las 27 semanas, 12% después de las 37 y el restante entre las 27 y 37 semanas.

El diagnóstico se basa en pruebas de laboratorio:

- ❖ Hemólisis: Bilirrubina indirecta mayor de 1,2 mg/ dl. El frotis de sangre periférica evidencia la presencia de crenocitos y esquistocitos, reflejo de eritrocitos dañados. Aumento en la cifra de lactato deshidrogenasa (LDH) y descenso en la cifra de Haptoglobina en un principio, con anemia e hiperbilirrubinemia un poco más tardía.
- ❖ Trombocitopenia: Es la expresión más temprana de la coagulopatía, más tarde se encontrarán productos de la degradación de la fibrina y la prolongación de los tiempos de coagulación. La vida media de las plaquetas se encuentra muy acortada (por debajo de 3 a 5 días) La trombocitopenia continúa disminuyendo posterior a la resolución de la gestación, para iniciar su ascenso hacia el 3er día, alcanzando la cifra mayor de 100,000 por el 6to día de puerperio.
- ❖ Enzimas hepáticas elevadas: Incremento de la LDH por arriba de 600 U/L, TGO mayor de 70 U/L. Se encuentra elevación de TGP. La elevación de la bilirrubina indirecta es significativa hasta que la enfermedad se encuentra en una etapa avanzada.

Clasificación: Refleja la gravedad de la enfermedad y la capacidad de recuperación que esta ofrece a la paciente. Se realiza de acuerdo al grado de trombocitopenia encontrado:

- Tipo 1: la cuenta plaquetaria no sobrepasa las 50,000 por microlitro.
- Tipo 2: La cifra está entre 50,000 y 100,000 por microlitro.
- Tipo 3: Plaquetas entre 100,000 y 150,000 por microlitro.
- Tipo 4: La que se presenta en el puerperio.

Se desconocen los motivos por los que solo algunas pacientes evolucionan hacia síndrome de HELLP así como el porqué la microvasculatura hepática parece ser afectada selectivamente.

La paciente con HELLP puede cursar con grados variables de insuficiencia renal, desde IRA reversible (frecuentemente cursa con necrosis tubular aguda) hasta la permanente (la paciente puede cursar con necrosis cortical bilateral), pueden llegar a requerir de hemodiálisis temporal o permanente. La mejor prevención para el desarrollo de insuficiencia renal es el mantenimiento adecuado del volumen sanguíneo materno y disminución de la vasoconstricción. Es importante la medición de parámetros hemodinámicos mediante catéter central para medir presión venosa central o colocación de catéter de flotación en arteria pulmonar para medir presión en cuña (52)

El cuadro clínico está caracterizado principalmente por dolor epigástrico o en hipocondrio derecho de varios días de evolución (90%) acompañado de náusea y vómito (50%); la mujer habitualmente es multipara, con un incremento de peso importante y edema generalizado. En ocasiones no hay hipertensión y proteinuria (hasta en el 20% de los casos y son leves en el 30%) (2)

La mortalidad es de hasta el 24% y la causa puede ser septicemia, hemorragia cerebral, insuficiencia cardiopulmonar, complicaciones hepáticas.

El tratamiento ante tal complicación es la interrupción del embarazo inmediato, aunque hay reportes del beneficio que otorga un tratamiento más conservador con administración de esteroides para madurez pulmonar e interrupción a las 48 hrs. Cada caso debe individualizarse y valorar riesgos y beneficios.

MORTALIDAD.

En los países en desarrollo la mortalidad materna es de 100 a 200 veces más alta que en Europa y Norteamérica con tasas de 10 a 100 muertes por 100,000 nacidos vivos. En nuestro medio la eclampsia es la primera causa de muerte materna(46)

La preeclampsia-eclampsia sigue siendo una de las principales causas de muerte materna, dado que no se han podido abatir estos índices, a pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de esta entidad y de los programas terapéuticos que se aplican, ya que su etiología permanece desconocida (46)

Las principales causas de muerte materna en P-E son la hemorragia intracerebral y el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA). Las pacientes no mueren de insuficiencia renal. Por lo tanto, la excesiva cantidad de líquidos intravenosos administrados para mantener el gasto urinario en las primeras 24 horas del puerperio, periodo en que la mayoría de las mujeres con P-E están oligúricas, es injustificada en ausencia de un déficit de volumen circulante, más aún, tales maniobras de sobre carga de líquidos incrementan la mortalidad materna a partir de complicaciones pulmonares (18)

Los grupos de mayor riesgo para experimentar muerte por preeclampsia-eclampsia están representados por las mujeres de 35 años y más, así como por las primigrávidas (53)

Un estudio mexicano identificó como riesgos de muerte para este tipo de pacientes: paciente multipara, con enfermedad subyacente (hipertensión crónica), con embarazo temprano, con TA diastólica mayor o igual a 110 mm Hg., convulsiones, trombocitopenia menor de 100,000, asociada a síndrome de HELLP, SIRPA, IRA, Y DPPNI. (46)

MÉTODOS DE PREVENCIÓN

Estrategias preventivas no farmacológicas:

Restricción de sodio de la dieta: No existe evidencia de que la restricción de sal tenga algún papel en la prevención o tratamiento de la Enfermedad Hipertensiva inducida por el Embarazo. Dado que la preeclampsia se caracteriza por una sobrecarga total de líquidos corporales con una depleción intravascular de ellos, la restricción de sodio puede de hecho tener efecto deletéreo sobre el riesgo útero-placentario, en teoría. Además no hay diferencia en el agua corporal total y la concentración sérica de sodio en pacientes con preeclampsia y pacientes normotensas.

Complementos dietéticos: se han señalado varios factores dietéticos en la fisiopatología de la preeclampsia:

1. Se ha detectado un aumento significativo incluso desde la semana 10, de triglicéridos en pacientes destinadas a padecer preeclampsia
2. Una reducción de las concentraciones plasmáticas de vitamina C, vitamina E y β caroteno (aparentemente reflejo del stress oxidativo), algunos estudios han mostrado beneficio al complementar la dieta con estas vitaminas en pacientes de riesgo, aunque faltan estudios más extensos(54)
3. Se ha manejado aceite de pescado y ácidos grasos n3 a altas dosis como complementos dietéticos con la intención de corregir el índice tromboxano/prostaciclina, dado el metabolismo alterado de los eicosanoides. Aunque se ha demostrado que aumentan la refractariedad a angiotensina II, no se ha demostrado que modifiquen el metabolismo de prostanoides, prevengan la preeclampsia ni modifiquen el curso de la enfermedad.
4. Elementos metálicos pesados: las pacientes con preeclampsia tienen menores concentraciones de zinc, sin embargo no se ha podido demostrar que el complemento de tales elementos pueda prevenir la preeclampsia, se realizó un gran estudio en 1989 para investigar la eficacia del magnesio como preventivo potencial, sin poderse concluir la efectividad del elemento(55)

Reposo en cama: Aunque la disminución de la actividad física es ampliamente recomendada en la preeclampsia leve, no se ha demostrado que prevenga la aparición de la hipertensión proteinúrica o modifique su evolución.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tratamiento farmacológico.

Diuréticos: Aunque se han señalado estos agentes para prevenir la preeclampsia, la evidencia no concluye diferencia en la incidencia de la enfermedad y mortalidad perinatal. Aunado a esto, los diuréticos aminoran el riego renal y placentario, concluyéndose que sólo estarían indicados en caso de edema de pulmón o insuficiencia cardiaca

Antihipertensivos: los antihipertensivos no previenen la aparición de preeclampsia, aunque sí la aparición de accidentes vasculares.

Aspirina a dosis bajas: Desde 1978 se usa el ácido acetilsalicílico a dosis bajas y se ha convertido en el principal recurso para la prevención de la preeclampsia. Ocho estudios recientes aleatorizados, doble ciego, con testigos que recibieron placebo, sugieren que la aspirina en dosis bajas tiene muy poco efecto sobre la incidencia de preeclampsia, y pudiera tener efectos adversos significativos (probablemente un mayor riesgo de desprendimiento prematuro de placenta), de hecho hay una gran cantidad de estudios que no reportan beneficio alguno. El ácido acetilsalicílico es un inhibidor de la ciclooxigenasa indispensable para la producción plaquetaria, y puede disminuir la cuenta de las mismas, aunque este efecto es transitorio. No se demostró utilidad para el uso de aspirina en grupos de bajo riesgo. En grupos de alto riesgo, la incidencia total puede aminorarse en un 13%. beneficio que no justifica el uso sistemático del medicamento (se deben tratar 100 mujeres para prevenir un caso de preeclampsia) Las pacientes que pudiesen verse beneficiadas, son aquellas con mayor sensibilidad a la angiotensina o con índices Doppler anormales de la arteria uterina entre las semanas 12 y 16 de la gestación. También se ha estudiado si hay relación entre la hora de la ingesta del medicamento con el beneficio que pudiese otorgar, en un estudio doble ciego se comprobó que la administración de aspirina 100mg antes de dormir disminuía la presión arterial en 14.2 mmhg y 9.6 mmhg sistólica y diastólica respectivamente .

Complementos de calcio: El calcio se ha vinculado con una disminución en la incidencia de preeclampsia, sustentado por varias observaciones clínicas:

- ❖ No hay datos fehacientes que apoyen el hecho de que las pacientes se vean beneficiadas por el suplemento de calcio . Puede causar un aumento en la presión arterial al estimular la liberación de hormona paratiroidea, renina o ambas y , por tanto aumentar el calcio intracelular en el músculo liso vascular y producir vasoconstricción.
- ❖ La ingestión baja de calcio puede afectar la reactividad vascular al disminuir la concentración sérica del ión.
- ❖ La concentración de calcio ionizado extracelular es indispensable para la producción de óxido nítrico endotelial y la regulación del tono vascular (participante activo en la adaptación hemodinámica en el embarazo normal)
- ❖ La disminución de la filtración glomerular resultante de la vasoconstricción producida, ocasiona aumento en la resolución tubular del ión y disminución de su excreción urinaria (la excreción urinaria de calcio tiene una relación inversa con la incidencia de preeclampsia).

Los estudios clínicos iniciales y los meta-análisis han sugerido que los complementos de calcio en la dieta durante el embarazo se vinculan con una disminución sustancial del riesgo de preeclampsia, aunque hay un estudio reciente, aleatorio, con 4589 pacientes que no encontró beneficio alguno, excepto en pacientes con antecedentes de riesgo y con dosis de más de 2 gr. al día. Se requieren más estudios que identifiquen grupos de riesgo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otros medicamentos: Se han usado heparina, antiplaquetarios y óxido nítrico.

La heparina se usaría con la finalidad de modificar la disfunción endotelial y la activación del sistema de coagulación y se ha utilizado en pacientes con nefropatía subyacente u otros factores de riesgo subyacente a manera profiláctica.

El óxido nítrico, un vasodilatador potente, inhibe la agregación plaquetaria y la adhesividad de estas a las paredes endoteliales y aparentemente mantiene la vasodilatación característica del embarazo normal, probablemente disminuya la reactividad a angiotensina II aún faltan estudios clínicos que permitan comprobar esta teoría (56) los resultados con el uso de ozagrel hidrociorado 400mg al día como inhibidor de la sintetasa de tromboxano han sido alentadores en pacientes de riesgo, en las que se han demostrado reducciones en las concentraciones de metabolitos de tromboxano, con aumentos significativos de los metabolitos de prostaciclina, aunque no hay suficientes estudios que comprueben su eficacia (57).

Se ha mencionado en estudios el papel de marcadores biológicos, cómo la Gonodotropina Coriónica (HGC) y la alfa fetoproteína, pueden predecir el desarrollo de preeclampsia severa, sin demostrar tener un papel significativo.(70)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

- LA PREECLAMPSIA ES UNA ENFERMEDAD FRECUENTE Y CON REPERCUSIONES MUY GRAVES PARA LA MADRE Y EL PRODUCTO
- AUN NO SE CONOCE SU CAUSA
- SE HA HABLADO DE ETIOLOGÍA MULTIFACTORIAL
- EXISTEN AUN DIFICULTADES PARA SU DIAGNOSTICO TEMPRANO
- NO EXISTE UN METODO EFICAZ DE PREVENCIÓN
- SU TRATAMIENTO ES DE CONTROL.
- DESAFORTUNADAMENTE EN LA ACTUALIDAD EL UNICO TRATAMIENTO DEFINITIVO ES LA INTERRUPCION DEL EMBARAZO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Bibliografía:

1. Briones - Díaz de León: Preeclampsia Eclampsia. Distribuidora y Editora Mexicana .Mexico 2000..
2. Ahued Ahued JR.Fernandez del Castillo C. Ginecología y Obstetricia Aplicadas. 1 a Ed. Ed. JGH.2000
3. Instituto Nacional de Perinatología .Enfermedad Hipertensiva Asociada al Embarazo en: Normas y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia.Pp.89 a 97.2002.
4. Johansen M., Redman CW, Wilkins T. Trophoblast Deportation in Human Pregnancy,Its Relevance for Preeclampsia..Placenta.20 (7) :531-9.1999.
5. Chesley LC: Hypertensive Disorders in Pregnancy.Mc Graw Hill.Mexico.2001.Pp 3-33.
6. Dekker G.A. Sibai BM.Etiology and patogénesis of preeclampsia.Am.J.Obstetrics Gynecology.179 (5).199
7. Van Pampus MG.Koopman MM. Lipoprotein Concentrations in Women with a History of Severe Preeclampsia.A Case Control Study. Thrombosis and Haemostasis. 82(1) 10-33.1999.
8. Roberts J.M. Cooper D.W.: Pathogenesis and genetics of preeclampsia.Lancet.357(6)2001.53-56.
9. Beinder E.Mohaupt MG.Nitric Oxide Synthetase and Doppler Parameters in the Fetoplacental an Uteroplacental Circulation in Preeclampsia.Hypertension in Pregnancy.18(2):115-27.1999.
10. Olson GL.Saade GR.The effect of an Endothelin Antagonist on Blood Pressure in a Rat Model Of Preeclampsia.Am. Journal of Obstetrics and Gynecol.181(3):638-41,1999.
11. Egerman RS.Andersen. RN.Neuropeptide Y and Nitrite Levels in Preeclamptic and Normotensive Gravid Women.Am.Journal of Obstetrics & Gynecol.181(4):921-3,1999
12. Fachinetti F,Longo M.L-Arginine Infusion Reduces Blood Pressure in Preeclamptic Women Through Nitric Oxide Release.Journal of the Society of Gynecologic Investigation.6(4):202-7,1999.
13. Brocklesby J. Hayman R. VEGF Via VEGF Receptor-1 (Fit-1)Mimics Preeclamptic Plasma in Inhibiting Uterine Blood Vessel Relaxation in Pregnancy : Implications in the Pathogenesis of Preeclampsia.Laboratory Investigation.79(9):1101-11.1999.
14. Lopatin DA,Ailamzian EK.Circulating Bufodionolide and Cardenolide Sodium Pump Inhibitors in Preeclampsia.Journal of Hypertension. 17(8):1179-87,1999
15. Sud SS. Gupta I.Serial Plasma Fibronectin Levels in Preeclamptic and Normotensive Women.International Journal of Gynaecology & Obstetrics.66(2):123-8,1999.
16. Lee IS HSU CD.Placental Pathologies are not Associated with Hyperuricemia in Preeclamptic Pregnancies .Connecticut Medicine. 63 (8):459-61,1999.
17. Martínez E.González M. Excreción de Acido Úrico ,Sodio y Potasio en un Paciente con Preeclampsia y su Comportamiento ante un Estado Agudo de Hiperglucemia - Hiperinsulinemia. Ginecología y Obstetricia de México.67.590-595.1999.
18. Vásquez IG. Aspectos Nefrológicos de Preeclampsia-Eclampsia :Un Enfoque Dinámico. Nefrología Mexicana .20(1).29-36.1999
19. Gratacos E. Casals E. Serum and Placental Lipid Peroxides in Chronic Hipertensión During Pregnancy With or Without Superimposed Preeclampsia.Hypertension.18(2)139-46,1999.
20. Wang Y.Walsh SW.Placental Lipid Peroxidases and Thromboxane are Increased and Prostacyclin is Decreased in Women with Preeclampsia.Am.J.Obstet.& Gynecol.167:946-9.1999.
21. Saito S .Sakai M.Quantitive M Analisis of peripheral Blood Th0,Th1,Th2 and the Th1:Th2 Cell Ratio During Normal Human Pregnancy and Preeclampsia .Clinical and Experimental Immunology.117 (3):550-5,1999.

<p style="text-align: center;">TESIS CON FALLA DE ORIGEN</p>
--

22. Munno I, Ciechi LM. Evaluation of Nonspecific Immunity and Plasma levels of Interferón Gamma, Interleukin 6 and Tumor Necrosis Factor Alfa in Preeclampsia. *Immunopharmacology & Immunotoxicology*. 21 (3):551-64, 1999.
23. Hennesy A, Pilmore HL. A deficiency of Placental IL-10 in Preeclampsia. *Journal of Immunology*. 163(6):3491-5, 1999.
24. Uplermic M, Peaceman AM. Tumor Necrosis Factor Alfa is Decreased in the Umbilical Cord Plasma of Patients with Severe Preeclampsia. *Am. Journal of Perinatology*. 16(5):203-8, 1999.
25. Kaaja M, Moore MP. Blood Pressure and Vasoactive Hormones in Mild Preeclampsia and Normal Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy*. 18(2):115-27, 1999.
26. Minegishi T, Nakamura M. Adrenomedullin and Atrial Natriuretic Peptide Concentrations in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Molecular Human Reproduction*. 5(8):767-70, 1999.
27. Verdusco L, González E. Dímero D en las Diferentes Etapas de la Toxemia del Embarazo. *Ginecología y Obstetricia de México*. 66(2), 1998.
28. Howarth S, Marshall LR. Platelet Indices During Normal Pregnancy and Preeclampsia. *British Journal of Biomedical Science*. 56(1):20-2, 1999.
29. Brenner B, Lanir N. HELLP Syndrome Associated With Factor V R506 Q Mutation. *Br. J. Haematol*. 92:99-100, 1996.
30. Ogino S. An electron Microscopic Study of the Glomerular Alterations of Pure Preeclampsia. *Japanese Journal Of Nephrology*. 41(4):413-429, 1999.
31. Naidu K, Moodley J. Single Photon Emission and Cerebral Computerized Tomographic Scan and Transcranial Doppler Sonographic findings in Eclampsia. *Br. Journal Obstetrics & Gynecol*. 104:1165-72, 1997.
32. Cincotta RB, Brennecke SP. Family History of Preeclampsia as a Predictor of Preeclampsia in Primigravida. *Int. J. Gynecol. Obstetric*. 1998; 68:23-7.
33. Lie RT, Rasmussen S. Fetal and Maternal Contributions to Risk of Preeclampsia. A population Based Study. *BMI*. 1998; 316:1343-7.
34. Martínez A, González M. Preeclampsia Leve y Valores de insulina Sérica en el Tercer trimestre de Embarazo. *Ginecología y Obstetricia de México*. 1998. 66(6):221-225.
35. Villanueva LA, Pedernera E. Bases Fisiopatológicas de la Preeclampsia: Una Hipótesis. *Ginecología y Obstetricia de México*. 1999; 67:246-252.
36. Khatun S, Kanayama N. Induction of preeclampsia Like phenomena by stimulation of sympathetic Nerve with Cold and Fasting Stress. *Eur. Journal of Obstet., gynecol. & Reproductive Biology*. 1999 86 (1), 89-97.
37. Thadhani R, Stampfer MJ. High Body Mass index and Hipercholesterolemia: Risk of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecol*. 94(4):543-50, 1999.
38. Ray JG, Laskin CA. Folic Acid and homocysteine Metabolic defects and the Risk of Placental Abruption, Preeclampsia and Spontaneous Pregnancy Loss: A Systematic Review. *Placenta*. 20(7):519-29, 1999.
39. Larrabee KD, Monga M. Women with Sickled Cell Trail are an increased Risk for Preeclampsia. *Am. J. Obstetrics & Gynecol*. 1997; 177:425-8.
40. Conde Agudelo A, Althabe F. Cigarette Smoking During Pregnancy and Risk of Preeclampsia: A systematic review. *American Journal Of Obstetrics And Gynecol*. 181, (4) 1026-35, 1999.
41. Landsberghis PA, Hatch MC. Psychosocial Work stress and Pregnancy Induced Hypertensión. *Epidemiology*. 1996; 7:245-9.
42. Malone FD, Kaulman GE. Maternal Morbidity associated with triplet pregnancy. *Am. Journal Perinatology*. 1998; 15:73-7.
43. Saudan PJ, Brown MA. Improved Methods of Assessing Proteinuria and hypertensive pregnancy. *British journal obstetric and Gynecology*. 1997; 104:1159-64.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

44. Lara Gonzales A, Espinoza Pérez C. Inducción de Madurez Pulmonar Fetal en Preeclampsia. *Ginecología Y Obstetricia de México*. 67, 295-9. 1999
45. Friedman SA, Schill E. Expectant Management of Severe Preeclampsia remote from term. *Clinical Obstetrics & Gynecol*. 42(3):470-8. 1999
46. Lara A, García A. Mortalidad Materna Por Preeclampsia. Cinco años de revisión. *Ginecología y Obstetricia*. 1999.
47. Barron WM, Heckerling P. Reducing unnecessary Coagulation testing in hypertensive Disorders of pregnancy. *Obstetrics & gynecology*. 181 (3):638-41, 1999.
48. Briones IC, Diaz de León M. Protocolo de Manejo en la preeclampsia- Eclampsia. Estudio Comparativo. *Cir. Ciruj*. 1999; 67 (1) 4-10.
49. Zuspan FP. Treatment of severe Preeclampsia. eclampsia. *Clinic Obstetrics & Gynecol*. 1966; 9:95-72.
50. Sibai BM, Lipshitz J. Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstetric Gynecol*. 1981; 57:199-202.
51. Weinstein L. Syndrome of Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count: A Severe Consequence of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstetric Gynecol*. 1982; 142:159-167.
52. Rodríguez D, Godina M. Preeclampsia Severa, Síndrome de HELLP e Insuficiencia Renal. *ginecología Y Obstetricia de México*. 1998; 66:48-52.
53. Velasco V, Navarrete E. Mortalidad Materna por Preeclampsia-Eclampsia en la región La Raza. (1988 a 1997). *Rev. Med. Del IMSS*. 1999; 37(5):349-356.
54. Chapell LC, Seed PT. Effects Of Antioxidants in the occurrence of preeclampsia in women at increased risk. *Lancet*. 354 (9181):810-6. 1999.
55. Sibai BM, Villar MA. Magnesium supplementation during pregnancy: A double blind randomized controlled clinical trial. *Am. J. Obstetric Gynecol*. 1989; 161:115-9.
56. Anumba DO, Robson SC. Nitric oxid Activity in the peripheral vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am Journal Of Physiol*. 277 (2 Pt2):848-54. 1999
57. Seki H, Kuromaki K. Trial of prophylactic administration of TXA₂ synthetase inhibitor, ozagrel hydrochloride, for preeclampsia. *Hypertension in pregnancy* 18(2):157-64. 1999.
58. Hernández -Salazar E., Martínez Abundis. Síndrome de Evans, embarazo y preeclampsia. *Ginecología y Obstetricia de México*. 69. 88-92. 2001.
59. Romero JF, Lara AL. Utilidad de la Prueba Sin Estrés en la Preeclampsia. *Ginecología y Obstetricia de México*. 69. 213-217.
60. Baldera LM, Canales JL. Síndrome HELLP, ¿evidencias de una posible respuesta inflamatoria sistémica en la preeclampsia?. *Ginecología y Obstetricia de México*. Vol. 70. 328-332. 2002
61. Perales DJ, Martínez LE. Niveles de ácido fólico, homocisteína y polimorfismo de la enzima metilentrilhidrofolato reductasa. (MTHFR) en pacientes con preeclampsia severa y eclampsia. *Ginecología y Obstetricia de México*. 69. 6-11. 2001.
62. Villanueva LA, Figueroa A. Concentraciones séricas de calcio y magnesio en mujeres con preeclampsia severa. *Ginecología y Obstetricia de México*. 69. 277-281.
63. Green J, Asady S. Differential Effects of Sera from Normotensive and Hypertensive Pregnant Women on Ca ++ metabolism in Normal Vascular smooth Muscle Cells. *J. of American Society of Nephrology*. Vol 11. (7). 2000
64. Heyborne KD. Preeclampsia prevention: Lessons from the low dose aspirin therapy trials. *Am. Journal Obstetrics and Gynecology*. 183(3). 2000. 523-527.

65. *Duke L.Henderson DS.Antiplatelet drugs for prevention of preeclampsia and its consequences:systematic review.British Medical Journal 322(10)2001. 329-333.*
66. *Dekker G.Sibai B.Primary,Secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia.The Lancet;357(20)2001.209-214.*
67. *Hernández J.R. Jimenez J. Preeclampsia eclampsia. Experiencia en el Centro Médico Nacional de Torreón.Ginecología y Obstetricia de México.69 .341-365.2001*
68. *Alvarez N. Marin R.Severe Maternal complications associated with Preeclampsia: an almost forgotten pathology.Nefrologia 21(6)2001.535-546.*
69. *Aali BS.Nifedipine or hydralazine as a first line agent for the control of Hypertension in severe eclampsia.Acta Obstetric.Gynecological Scandinavian 81(1).2002.25-30.*
70. *Stamilio D.Sehdev H. Can antenatal clinical and biochemical markers predict de development of severe preeclampsia.Am.Journal of Obst. And Gynecol.182(3) 2000*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN