

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**ALTERACIONES EN FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTE CON PREECLAMPSIA, COMO PREDICTOR DE MORBILIDAD Y DAÑO A ORGANO BLANCO EN EL HOSPITAL GENERAL DE ATIZAPAN DEL 1 DE MARZO AL 31 DE OCTUBRE 2019**

**INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO  
HOSPITAL GENERAL ATIZAPÁN**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**M.C. DANAHE GABRIELA CASTAÑEDA PATIÑO**

**DIRECTOR DE TESIS**

**E. EN G. O. JUAN CUAHUTEMOC CHAN FIGUEROA**

**REVISORES:**

**JOSE FERNANDO AVILA ESQUIVEL**

**DAVID BLANCO CHAVEZ**

**CINTHYA NAZARET MORALES DE AVILA**

**MARÍA DE JESÚS ROMERO OROZCO**

**TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021**

## **TITULO**

“Alteraciones en frotis de sangre periférica en paciente con preeclampsia, como predictor de morbilidad y daño a órgano blanco en el Hospital General de Atizapan del 1 de Marzo al 31 de Octubre 2019”

## INDICE

• Resumen .....	1
• Marco teórico .....	5
- Factores angiogénicos	
- Auto anticuerpos agonistas del receptor AT1	
- Citoquinas y balance Th1/Th2	
- Apoptosis	
- Preeclampsia y agentes vasopresores	
- Activación endotelial	
- Preeclampsia y aterosclerosis	
- Activación plaquetaria	
- Resistencia a la insulina	
• Planteamiento del problema.....	41
• Pregunta de investigación.....	42
• Justificación.....	43
• Hipótesis.....	45
Objetivo general	
Objetivos específicos	
• Método.....	46
- Diseño de estudio	
- Operacional de variables	
- Universo de trabajo y muestra	
- Instrumento de investigación	
- Desarrollo del proyecto	
• Limite tiempo y espacio.....	52
• Implicaciones	
éticas.....	53
• Presupuesto y	
financiamiento.....	54
• Resultados .....	56

- Discusión.....66
- Conclusiones.....70
- Recomendaciones.....73
- Bibliografía.....74
- Anexo.....77

## RESUMEN

Introducción: La preeclampsia se considera un desorden multisistémico exclusivo del embarazo, fisiológicamente origina microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular, y este puede ser el detonador principal de la coagulación intravascular diseminada conduciendo hacia la disfunción multiorgánica y mortalidad materna. El depósito de plaquetas y fibrina es la causa más frecuente de lesión del endotelio microvascular, llevando a “Anemia Hemolítica Trombótica Microangiopática”

Objetivo: Determinar la asociación entre alteración orgánica y los hallazgos morfológicos patológicos en frotis de sangre periférica de pacientes con síndrome preeclampsia-eclampsia en el hospital general de Atizapán.

Material y método: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, durante el periodo de marzo a octubre 2019, en el servicio de ginecología y obstetricia del hospital general de Atizapán. Se realizó frotis de sangre periférica a las pacientes con diagnóstico de preeclampsia se analizó para buscar daño alteraciones.

Resultados: Los factores de riesgo adolescentes y edad materna de riesgo, representando el 31.91% y 29.78 %, antecedentes personales de preeclampsia representando el 72% de las pacientes y familiares de primer grado con preeclampsia en un 40.42% de las pacientes.

Se observó de igual manera como hallazgo en los frotis de sangre periférica en un 80.95% alteraciones y 28.57% fueron normales, de estos el 27.65% fueron positivos en paciente con preeclampsia con datos de severidad y 10.63% en preeclampsia sin datos de severidad, demostrando que cuando se presentan datos de severidad aumenta el riesgo de daño endotelial y lesión a órgano blanco.

Conclusiones: La microangiopatía es el sustrato común de un grupo importante de pacientes que desarrollan preeclampsia-eclampsia por lo que contar con una prueba sencilla como es el frotis de sangre periférica, permite predecir el impacto multiorgánico que puedan tener estas pacientes. Nuestros resultados muestran que la repercusión más evidente es a nivel hematológico, hepático y renal, así como también a nivel perinatal como se muestra en el cuadro de resultados.

Recomendaciones: El desarrollo de más estudios enfocados en la asociación de alteraciones morfológicas eritrocitarias en frotis de sangre periférica de pacientes con preeclampsia, ya que los datos obtenidos en el presente estudio demuestran que es una herramienta práctica, fácil y económica, incluso antes del desarrollo de signos clínicos o bioquímicos de dicha enfermedad así como de daños orgánico secundario, disminuyendo la morbilidad presente en este grupo de pacientes así como los costos asociados a los días de estancia UCI y morbimortalidad posterior.

## SUMMARY

**Introduction:** Preeclampsia is considered a multisystemic disorder exclusive to pregnancy, physiologically it causes thrombotic microangiopathy and intravascular hemolysis, and this may be the main trigger of disseminated intravascular coagulation leading to multi-organ dysfunction and maternal mortality. Platelet and fibrin deposition is the most frequent cause of microvascular endothelial injury, leading to "Microangiopathic Thrombotic Hemolytic Anemia"

**Objective:** To determine the association between organic alteration and pathological morphological findings in peripheral blood smears from patients with pre-eclampsia-eclampsia syndrome in the general hospital of Atizapan.

**Material and method:** An observational, descriptive and cross-sectional study was carried out, during the period from March to October 2019, in the gynecology and obstetrics service of the general hospital of Atizapan. Peripheral blood smears were performed on patients diagnosed with pre-eclampsia. analyzed to look for damage alterations.

**Results:** Adolescent risk factors and maternal age of risk, representing 31.91% and 29.78%, personal history of preeclampsia representing 72% of patients and first degree relatives with preeclampsia in 40.42% of patients.

It was observed in the same way as a finding in the peripheral blood smears in 80.95% alterations and 28.57% were normal, of these 27.65% were positive in patients with preeclampsia with data of severity and 10.63% in preeclampsia without data of severity, demonstrating that when severity data are presented, the risk of endothelial damage and target organ injury increases.

**Conclusions:** Microangiopathy is the common substrate of an important group of patients who develop preeclampsia-eclampsia, so having a simple test such as the peripheral blood smear, allows predicting the multi-organ impact that these patients may have. Our results show that the most evident repercussions are at the hematological, liver and kidney levels, as well as at the perinatal level, as shown in the results table.

Recommendations: The development of more studies focused on the association of erythrocyte morphological alterations in peripheral blood smears from patients with pre-eclampsia, since the data obtained in the present study show that it is a practical, easy and economical tool, even before the development of clinical or biochemical signs of this disease as well as secondary organic damage, reducing the morbidity present in this group of patients as well as the costs associated with the days of ICU stay and subsequent morbidity and mortality.



## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) define actualmente la preeclampsia como una enfermedad hipertensiva específica del embarazo con compromiso multisistémico. Se presenta generalmente después de las 20 semanas de gestación y se puede superponer a otro trastorno hipertensivo.

Pero algunas mujeres presentan la hipertensión y signos multisistémicos que generalmente señalan la severidad de la enfermedad en ausencia de la proteinuria, y las últimas guías para la hipertensión en el embarazo de ACOG establecen que el comité de trabajo ha eliminado la dependencia del diagnóstico de preeclampsia en la proteinuria. En ausencia de proteinuria, la preeclampsia se diagnostica como hipertensión asociada a trombocitopenia (cuenta de plaquetas menor de 100 000/ $\mu$ L), disfunción hepática (niveles elevados dos veces la concentración normal de las transaminasas hepáticas en sangre), aparición de insuficiencia renal (creatinina elevada en sangre mayor de 1,1 mg/dL o el doble de creatinina sanguínea en ausencia de otra enfermedad renal), edema pulmonar o trastornos cerebrales o visuales de novo. Esto significa que la preeclampsia se puede asociar sin proteinuria con sintomatología como trastornos visuales, cefalea, dolor epigástrico, y el desarrollo rápido e inesperado de la enfermedad.

La eclampsia se define como la presencia de convulsiones tipo epilépticas por primera vez en una mujer con preeclampsia, antes, durante o después del parto. La lesión cerebral en la eclampsia se asocia al edema cerebral y a los cambios característicos de la sustancia blanca síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, que es similar a los hallazgos que se notan en la encefalopatía hipertensiva y con las terapias citotóxicas inmunosupresoras. En las mujeres que sufrieron de preeclampsia, alrededor de 5 años después del embarazo, las imágenes de resonancia magnética cerebral muestran con más frecuencia y más severidad lesiones de la sustancia blanca. Y recientemente, un pequeño estudio

de control de casos realizado por investigadores europeos brinda una nueva luz sobre el impacto a largo plazo que la preeclampsia tiene sobre el cerebro de las madres. Los hallazgos sugieren que las modificaciones de la materia cerebral blanca y gris no terminan con el parto, sino que luego aparecen en la resonancia modificaciones de la sustancia blanca del lóbulo temporal y disminución del volumen cortical en mujeres jóvenes, fuera de proporción del perfil de riesgo cardiovascular clásico. La severidad de las modificaciones es proporcional al tiempo desde el embarazo, lo que sería consistente con acumulación continuada del daño después del embarazo.

El síndrome HELLP, variante de severidad de la preeclampsia (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia) ocurre en 20% de las mujeres con preeclampsia severa y se la conoce no solo por el compromiso del hígado, sino también para la alteración del sistema de la coagulación. (1)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la incidencia de preeclampsia es siete veces mayor en los países en desarrollo que en los desarrollados (2,8% y 0,4% de los nacidos vivos respectivamente). La incidencia de eclampsia en los países desarrollados de Norteamérica y Europa es similar y se estima alrededor de 5 a 7 casos por cada 10.000 partos, mientras que en países en desarrollo es variable, oscilando entre 1 caso por cada 100 embarazos a 1 por cada 1.700 embarazos. Las tasas de los países africanos como Sudáfrica, Egipto, Tanzania y Etiopía varían de 1,8% a 7,1% y en Nigeria, la prevalencia oscila entre 2% a 16,7%.

En Latinoamérica, la morbilidad perinatal es de 8 al 45% y la mortalidad del 1 al 33%, afectando al 40% de las mujeres con enfermedad renal crónica o trastornos vasculares.

Primordialmente la alteración de la preeclampsia y eclampsia constituye una de las cuatro causas principales de mortalidad después de las hemorragias, abortos e infecciones, tanto para la madre como para su hijo. Esta enfermedad por tanto, ofrece una oportunidad importante de salvar vidas si se pueden prevenir las formas graves o hacer una detección temprana. Los fenómenos hipertensivos asociados

al embarazo en particular la preeclampsia y eclampsia constituyen en muchos países subdesarrollados una de las principales causas de morbilidad materna-fetal e incrementando así el índice de cesáreas. (2)

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica y multifactorial afecta del 3 al 10 % de las gestaciones en todo el mundo y se asocia a una importante morbilidad tanto materna como fetal. En México la muerte por preeclampsia se ha incrementado de 22 % a 33 %, por lo que aún es considerada la primera causa de muerte materna. (3)

Un importante factor predisponente, es una respuesta materna anormal durante el periodo de placentación, pero no es la causa de la preeclampsia. Por lo tanto, la placentación anormal es una enfermedad independiente, producida por los genes fetales (paternos) que generan en la madre una respuesta inflamatoria exagerada, que probablemente por una susceptibilidad particular del endotelio generada por factores de riesgo pre gestacionales como diabetes, hipertensión o enfermedades relacionadas con el endotelio desencadena el llamado síndrome materno de esta enfermedad. Una inadecuada remodelación de las arterias espiraladas genera un medio ambiente hipóxico que gatilla una compleja cascada de eventos que inducen una función endotelial anormal característica de la Preeclampsia. Esto modifica el tono y la permeabilidad vascular siendo la causa de la hipertensión y la proteinuria. La primera etapa de la enfermedad es asintomática, caracterizada por hipoperfusión e hipoxia placentaria generando trombosis e infarto en las vellosidades aumentando la producción y liberación de ciertos factores en la circulación materna que causan un estado de inflamación generalizada y activación del endotelio induciendo la segunda etapa de la enfermedad caracterizada por vasoconstricción, reducción del volumen plasmático y activación de la cascada de coagulación, siendo esta, la etapa sintomática o de diagnóstico clínico. El embarazo es un estado de inflamación sistémica con incremento de las citoquinas proinflamatorias y activación de la cascada de la coagulación, pero en la Preeclampsia este proceso inflamatorio se amplía incrementando la activación de granulocitos, monocitos y citoquinas pro-inflamatorias tales como la IL6 y el TNF si

este proceso es causa o efecto de la enfermedad todavía no está claro. Las enfermedades que cursan con incremento de la inflamación como la diabetes gestacional aumentan el riesgo de desarrollar Preeclampsia y por lo tanto un tratamiento adecuado de esta patología reduce este riesgo. En el embarazo normal, antes de las 9 semanas de gestación, el trofoblasto invasor penetra las arterias espiraladas de la decidua materna formando tapones vasculares que actúan como una válvula que regula el flujo, siendo mínima la perfusión placentaria en esta etapa generando un medio ambiente hipóxico. Esta hipoxia inicial es considerada un importante mecanismo fisiológico porque aumenta la producción de algunos factores angiogénicos favoreciendo la invasión trofoblástica. Luego de las 9 semanas comienza un proceso de recanalización que se completa a las 12 semanas, asociado a un aumento de la oxigenación. Este periodo es considerado un momento crítico para el crecimiento y la diferenciación del trofoblasto y es acompañado de un aumento de los marcadores de estrés oxidativo en la placenta. La remodelación de las arterias espiraladas por el citotrofoblasto invasor produce un efecto vasodilatador, que incluye un cambio en la túnica muscular con desaparición de las fibras musculares y reducción de la actividad adrenérgica, y también una mayor producción de prostaciclina y de óxido nítrico, aumentando así el flujo sanguíneo más de 10 veces. El resultado final es una circulación placentaria caracterizada por baja resistencia y alto flujo sanguíneo. Para producir estos cambios las células del citotrofoblasto invasor activan un intrincado programa de moléculas de adhesión cambiando su patrón epitelial (típico de sus células progenitoras) por un patrón típico de las células endoteliales. El endotelio de las arterias espiraladas es reemplazado por un pseudoendotelio compuesto por partes maternas y fetales, con todas las funciones de las células endoteliales, incluyendo la liberación de factores angiogénicos y sus receptores. Zhou y colaboradores<sup>14</sup> demostraron que este proceso de conversión del fenotipo epitelial a endotelial está limitado a las células del citotrofoblasto que abandonan el compartimiento fetal y no a las que pertenecen a las vellosidades placentarias. Según dichos autores, esta restricción a un área específica podría ser la consecuencia de factores relacionados con el microambiente, los cuales producen cambios en la expresión genética modificando la capacidad funcional del trofoblasto. Los análisis inmunohistoquímicos de biopsias de la pared uterina obtenidas de pacientes con

preeclampsia, muestran que el citotrofoblasto invasor conserva la expresión de los receptores de adhesión de las células progenitoras (epiteliales) fracasando en asumir el fenotipo endotelial y activar receptores que promuevan la invasión trofoblástica. Los estudios para evaluar el grado de remodelación de las arterias espiraladas están limitados por un acceso restringido a los tejidos placentarios en embarazos del 1<sup>a</sup> trimestre, pero el ultrasonido Doppler puede reflejar en parte este proceso al medir el índice de resistencia de las arterias uterinas. Wallace estudió pacientes a las cuales se interrumpió la gestación entre las 9 y 14 semanas. Ellos midieron la resistencia de las arterias uterinas por ultrasonido Doppler antes del procedimiento de interrupción de la gestación y luego tomaron muestras para cultivos de células Natural Killer (dNK). Las pacientes se definieron como de alta resistencia cuando presentaban notch diastólico bilateral e índice de resistencia (IR) mayor del 95 percentil de las arterias uterinas. Se examinaron los cultivos de dNK luego de 24 horas y el análisis de las citoquinas mostro que las pacientes con alto IR presentaban una producción significativamente mayor de factores angiogénicos, receptor interleukina-2 soluble, endostatina y factor de crecimiento placentario (PIGF) comparadas con las de baja resistencia. Los factores angiogénicos y las citoquinas secretadas por las dNK en la interface feto-materna tienen un rol crucial en controlar las funciones del trofoblasto antes de la remodelación de las arterias espiraladas. La respuesta inflamatoria característica en un embarazo de evolución normal comienza antes de la gestación con el depósito de antígenos paternos contenidos en el semen sobre el tracto genital femenino, provocando una cascada de eventos moleculares y celulares. El factor transformador del crecimiento beta 1 (TGF- $\beta$ 1) una citoquina presente en abundancia en el plasma seminal inicia la respuesta inflamatoria por estimulación de la síntesis de citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias en los tejidos uterinos. Activa la población de linfocitos en los nódulos linfáticos y modifica la respuesta inmune generando una reducción de la respuesta en los linfocitos T específicos para los antígenos paternos, produciendo una fuerte reacción inmune tipo 2 e inhibiendo la respuesta tipo 1 asociada a complicaciones del embarazo. Las mujeres que han tenido exposición al espermatozoides por un corto período de tiempo antes de la gestación, presentan un aumento del riesgo de preeclampsia, probablemente por una respuesta anormal materna a los

antígenos paternos explicando porque es más frecuente en nulíparas, o en mujeres que cambian de pareja.

### Factores angiogénicos

El citotrofoblasto expresa moléculas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una proteína angiogénica potente y también esencial para la integridad endotelial. Favorece la vasodilatación por inducir la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina por la célula endotelial. La fms-like tyrosine kinase -1 (Flt-1) es un receptor de VEGF y del factor de crecimiento placentario (PlGF). La forma soluble sFlt-1 es una variante circulante que se une a los receptores VEGF y PlGF impidiendo su interacción con el receptor de la superficie de la célula endotelial provocando una actividad antagónica y por lo tanto un efecto antiangiogénico. En la preeclampsia grave se producen cantidades excesivas de sFlt-1 por el trofoblasto veloso neutralizando a los factores angiogénicos VEGF y PlGF. Esto resulta en una disminución de las concentraciones circulantes de PlGF libre y VEGF libre. Se sugiere que un aumento de sFlt-1 juega un rol en la patogénesis de la preeclampsia. Levine y colaboradores estudiaron este tema utilizando muestras de sangre congeladas de pacientes que se incluyeron en el trabajo sobre prevención de la preeclampsia con calcio (CPEP Trial). Los resultados demostraron que las mujeres de menos de 37 semanas de gestación con preeclampsia o preeclampsia asociada a restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) presentaron niveles elevados de sFlt-1 y bajos niveles de PlGF comparados con mujeres que padecieron preeclampsia al término de la gestación o PE sin RCIU asociado. Concluyeron que las mujeres con bajas concentraciones de PlGF desde etapas tempranas de la gestación tienen un riesgo mayor de preeclampsia. En el embarazo normal, durante el segundo trimestre, las concentraciones de PlGF están elevadas y los niveles de sFlt-1 disminuidos. Los autores especulan que en las etapas tardías de la gestación normal el crecimiento vascular placentario disminuye debido al aumento de factores antiangiogénicos circulantes. En la preeclampsia, a diferencia de las gestaciones con evolución normal, este freno angiogénico es aplicado desde etapas tempranas de la gestación exagerando un proceso normal relacionado con el crecimiento y la función placentaria. Thadhani y colaboradores investigaron la relación entre la alteración del balance angiogénico, la resistencia a la insulina y la preeclampsia.

Utilizaron como marcador de resistencia a la insulina la proteína transportadora SHBG (sex-hormone binding globulin) y se concluyeron que defectos en el receptor de insulina pueden producir cambios en los factores angiogénicos alterando la función celular y dañando la célula endotelial. La insulina puede regular la expresión de genes involucrados en la angiogénesis, que incluyen la expresión de VEGF mRNA, VEGF y probablemente PlGF. En esa misma línea de pensamiento Forest y colaboradores en un estudio observacional de caso control, evaluaron perfiles de riesgo cardiovascular y prevalencia del síndrome metabólico en mujeres de 35 años de edad que padecieron preeclampsia durante su primer embarazo. Éstas fueron evaluadas 7.8 años después del parto según los criterios de The National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III o de WHO modificado. Según este estudio la prevalencia de síndrome metabólico temprano en estas mujeres, de acuerdo al criterio utilizado, es 3 a 5 veces más frecuente que los controles. Probablemente la resistencia a la insulina juegue un rol en el desarrollo de la preeclampsia en un subgrupo de pacientes. Investigaciones recientes han relacionado el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la Preeclampsia sugiriendo que el metabolismo de la glucosa en la unidad feto placentaria durante el primer trimestre y en el comienzo del segundo trimestre esta principalmente ligado al catabolismo del glucógeno por la vía no oxidativa apoyando el papel crucial del inositol phosphoglycan P-type (P-IPG) ya que presenta propiedades sobre el metabolismo del glucógeno similares a la insulina por activación de las fosfatasa jugando un rol mayor en la regulación de glucosa vía oxidativa o no oxidativa. En estos estudios hay una evidencia emergente sobre la importancia de las glándulas endometriales y su secreción como una importante fuente de nutrientes enriquecidas por carbohidratos, lípidos y factores de crecimiento jugando un rol muy activo en los primeros estadios del desarrollo embrionario en un medio ambiente caracterizado por un bajo nivel de oxígeno. En el embarazo normal la excreción urinaria de P-IPG es 4 veces mayor que la mujer no embarazada y se mantiene estable durante el mismo; pero en la Preeclampsia aumenta antes del comienzo de la etapa clínica de la enfermedad pudiendo ser utilizado como un test de screening o como confirmatorio de la Preeclampsia según un estudio realizado en la republica de Mauricio.

Recientemente Brownfoot y col. evaluaron el efecto de la metformina en tejidos humanos primarios de células endoteliales de mujeres preeclámplicas concluyendo que reduce las formas solubles de sFlt-1 y sEng que compiten con los receptores de los factores angiogénicos produciendo un balance anti-angiogénico, los autores concluyen que su uso podría ser de utilidad en algún subgrupo de pacientes preeclámplicas que padecen resistencia a la insulina.

#### Auto anticuerpos agonistas del receptor AT1

Las pacientes preeclámplicas presentan una exagerada respuesta a los agentes vasopresores como la angiotensina II (Ang II), sin que exista un incremento de los niveles circulantes de la misma. En estas pacientes este fenómeno se relaciona con la expresión aumentada del receptor AT1 por la presencia de un auto anticuerpo del receptor de angiotensina 1 (AT1-AA) que estimula al receptor AT1 conjuntamente con la angiotensina II, e inician la cascada que resulta en un aumento de la expresión de factor tisular (TF).

#### Citoquinas y balance Th1/Th2

Los linfocitos T-helper (Th) se diferencian en dos subgrupos con funciones y patrones de liberación de citosinas distintos. Los Th1 secretan : Interleuquina (IL) IL-2, TNF e interferon Los Th2 secretan : IL-4, IL-5, IL-10. Ambos secretan : IL-3, IL-6, IL-12, IL-13, TNF y quimioquinas. En el embarazo normal el perfil Th2 es dominante, mientras que en la preeclampsia domina el Th1. Cuando se activa el perfil Th1, las citoquinas activan las células T citotóxicas y las células NK, ampliando aún más su efecto citotóxico.

#### Apoptosis

En el embarazo normal la apoptosis participa en el proceso de invasión trofoblástica remodelando la superficie sincitial de forma controlada. En la preeclampsia este fenómeno se encuentra amplificado. En estudios realizados en placentas de pacientes con preeclampsia grave o retardo de crecimiento intrauterino grave, evaluadas por la técnica de TUNEL, se ha encontrado un aumento de proteínas apoptóticas p53 y Bax y una disminución en la expresión de la proteína



antiapoptótica Bcl-2. Una hipótesis sugiere que la hipoxia placentaria sería el factor predisponente que desencadena la apoptosis, mediada por un aumento de la p53 y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- alfa). Esta citocina regula la apoptosis y está asociada a estas entidades patológicas. Se considera que el mayor inductor de este efecto patogénico es el estrés oxidativo generado por la isquemia placentaria y la reperusión subsiguiente. Sin embargo, probablemente la isquemia no es el único mecanismo. En el 1º trimestre de la gestación la hipoxia relativa del espacio intervelloso, es un evento fisiológico beneficioso; contrariamente, un alto flujo sanguíneo en dicho espacio en esta etapa de la gestación, se ha asociado a resultados adversos. El TNF-alfa es producido por las células del estroma vellositario, especialmente los macrófagos, y probablemente juegue un rol central en la fisiopatología de la PE activando la célula endotelial.

#### Preeclampsia y agentes vasopresores

El aumento de la resistencia periférica y la vasoconstricción fueron objeto de profusas investigaciones durante los últimos años.

La medición de la concentración de los agentes vasopresores: angiotensina II y norepinefrina no reveló diferencias entre las embarazadas normotensas y las preeclámpicas. Por lo tanto, no existe sustrato científico para pensar que el aumento de la resistencia periférica sea debido a un aumento de las sustancias vasopresoras circulantes. Las embarazadas que desarrollan preeclampsia tienen un aumento de la sensibilidad vascular a la acción de los agentes presores, como expuso Gant en sus trabajos de principio de la 197030. En ellos demostró que la infusión de dosis crecientes de angiotensina II (AgII) a lo largo del embarazo no producía elevación de la presión arterial en las embarazadas normotensas, pero las que posteriormente desarrollarían preeclampsia presentaban una sensibilidad aumentada a ese agente vasopresor. Estudios posteriores completaron el concepto anterior, al encontrar que en las pacientes preeclámpicas había una disminución de la producción de prostaciclina secretada por el endotelio vascular (vasodilatador, antiagregante plaquetario), y un aumento de tromboxano. La embarazada normotensa presenta cantidades suficientes de prostaciclina, por ello a pesar del aumento del volumen minuto cardíaco, del volumen plasmático y de los niveles de

renina circulante, no se produce elevación de la presión arterial. En la preeclampsia se invierte la relación entre prostaciclina y tromboxano a favor de este último, contribuyendo al aumento de la presión arterial y a la activación de la cadena de la coagulación.

#### Activación endotelial

El rasgo clínico más importante en la PE es la alteración de la función de la célula endotelial. La activación endotelial inadecuada, se asocia a una reacción inflamatoria intravascular generalizada. El sistema renina-angiotensina (SRA) es un sistema hormonal presente en el torrente sanguíneo y en los tejidos, que participa en la regulación de la presión arterial. El endotelio tiene un rol principal en el SRA dado que la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) que transforma la angiotensina I en angiotensina II está presente en la superficie luminal de sus células. Su potente efecto vasoconstrictor resulta de la suma de un efecto directo sobre la célula del músculo liso y otro efecto indirecto por aumento de la síntesis de ET-1 por la célula endotelial. El SRA también degrada la bradiquinina (potente vasodilatador). A pesar de que la PE se acompaña de hipovolemia, no existe estimulación del sistema renina angiotensina (SRA), desarrollando una amplia sensibilidad a la angiotensina II y la norepinefrina que provoca vasoconstricción e hipertensión. La Endotelina-I (ET-1) es un vasoconstrictor endógeno que estimula la liberación de óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), los cuales inhiben su síntesis, estableciendo un mecanismo de retroalimentación negativa que atenúa su efecto vasoconstrictor. El óxido nítrico (NO) se comporta como radical libre. El NO puede difundir a través de membranas biológicas y actuar como mensajero intracelular; se sintetiza a partir de la L- arginina en presencia de oxígeno por medio de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). El NO disminuye la actividad de la enzima NOS por un mecanismo de autorregulación convirtiéndose en modulador de su propia síntesis<sup>36</sup>. El óxido nítrico es: vasodilatador, anti proliferativo (inhibe la proliferación y migración de las células del músculo liso vascular), antiagregante plaquetario, modulador de la apoptosis y de la permeabilidad endotelial. El aumento de la permeabilidad endotelial visto en la PE podría estar asociado a una expresión y actividad disminuida del óxido nítrico sintetasa endotelial. La dimetil-arginina asimétrica (ADMA) es un inhibidor endógeno de la enzima óxido nítrico

sintetasa, que compete uniéndose a su sustrato natural, la L-arginina<sup>37</sup>. Recientes estudios encontraron que las pacientes que desarrollan PE tienen aumentadas las concentraciones de dimetil-arginina asimétrica entre las 23-25 semanas de gestación, demostrando la importancia del óxido nítrico en esta enfermedad.

### Estrés oxidativo

La presencia de marcadores de estrés oxidativo en sangre de pacientes con preeclampsia, probablemente sea el eslabón que relaciona el déficit de perfusión placentaria al síndrome materno<sup>38</sup>. Este fenómeno está limitado por el efecto de los barredores o moléculas antioxidantes. El desequilibrio entre las sustancias pro-oxidantes y antioxidantes se denomina estrés oxidativo y está presente en la Preeclampsia. La membrana de las microvellosidades del sincitiotrofoblasto (STBM) es la superficie placentaria en contacto directo con la sangre materna<sup>39</sup>. En la PE, esta membrana, presenta alteraciones morfológicas por lo cual se encuentran niveles elevados de STBM en la sangre de las venas uterinas o en la circulación periférica, La STBM en contacto con los neutrófilos maternos puede amplificar la alteración de la función endotelial con liberación de citocinas y generar radicales libres de oxígeno. La hipoxia placentaria produce citocinas que potencialmente pueden generar estrés oxidativo. Se ha propuesto la administración de anti-oxidantes en etapas tempranas del embarazo para disminuir el estrés oxidativo, la activación endotelial y prevenir la Preeclampsia. Pero estudios randomizados y controlados con un tamaño de la muestra adecuado demostraron que la suplementación con vitamina C y E no previene la preeclampsia y no está demostrada su seguridad, por lo cual no está justificado el uso de altas dosis de antioxidantes en el embarazo en la actualidad.

### Preeclampsia y aterosclerosis

La preeclampsia, la aterosclerosis y la diabetes tienen una dislipemia como rasgo en común, representado por aumento de las partículas de baja densidad del colesterol LDL y de los triglicéridos, asociado a una disminución del colesterol HDL.

### Activación plaquetaria

En la preeclampsia hay un aumento de la activación de neutrófilos y plaquetas. Este fenómeno llega a su máxima expresión en el síndrome HELLP cuando las plaquetas, en un intento de reparar ese daño multisistémico, se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos liberando sustancias ricas en tromboxano A2 y serotonina. Si bien este proceso es beneficioso cuando la lesión endotelial es reducida, cuando ésta acción se generaliza las plaquetas salen masivamente de la circulación produciéndose la característica plaquetopenia del síndrome HELLP acompañada de vasoconstricción, aumento de la agregación plaquetaria local y formación de fibrina.

### Resistencia a la insulina (RI)

La secreción de insulina aumenta progresivamente durante el embarazo normal, llegando a su pico máximo en el tercer trimestre, y retornando rápidamente a valores normales luego del parto. Este fenómeno parece ser importante para el crecimiento normal del feto, y está relacionado con cambios en las concentraciones hormonales de lactógeno placentario humano, cortisol, progesterona y estrógenos. El incremento de la resistencia a la insulina se asocia con la hipertensión en el embarazo y la preeclampsia. Se han propuesto mecanismos tales como la activación del sistema nervioso simpático, la retención renal de sodio, el incremento del calcio intracelular y la alteración de la función endotelial. Además, la resistencia a la insulina se relaciona a algunas patologías como la diabetes gestacional, el síndrome de ovario poliquístico, la obesidad, y la ganancia excesiva de peso corporal.

La hiperinsulinemia durante el embarazo se ha relacionado con la Preeclampsia y la hipertensión gestacional. Estudios recientes demuestran que la hiperinsulinemia antecede a las manifestaciones clínicas de PE. En un estudio reciente Romero J y colaboradores demostraron que cuando los valores de insulina investigados a las 2 horas luego de administrar 75 gr. de glucosa en pacientes embarazadas no diabéticas gestacionales a las 26 semanas eran superiores a 30IU/mL se asociaban significativamente a un alto riesgo de hipertensión durante el embarazo. Estrategia preconcepcional, como la disminución del peso corporal y el aumento del ejercicio

físico, en definitiva, un cambio del estilo de vida, podría reducir el riesgo durante el embarazo y en etapas posteriores de la vida. (4)



Dentro del espectro de la preeclampsia-eclampsia y con un análisis reduccionista, se identifican varias posibilidades etiológicas como son; genética, inmunológica, bioquímica, hemodinámica, hemorreológica, hematológica e histopatológica, todas con un soporte bibliográfico extenso y multidisciplinario. El propósito de la presente comunicación es destacar la relación entre la lesión del endotelio vascular y el desarrollo de microangiopatía, hemólisis y disturbios hemodinámicos y hemorreológicos que condicionan alteración multiorgánica de magnitud variable sobre órganos blanco. Las células endoteliales mediante los efectos bioquímicos de sus mediadores celulares (a través de la síntesis de prostaciclina, óxido nítrico, activador de plasminógeno tisular, proteoglicanos de heparina, factor inhibidor tisular de oxidación grasa y trombomodulina), aseguran y mantienen una adecuada perfusión tisular, de vital importancia durante el embarazo, ya que en condiciones fisiológicas se incrementa la coagulación y de manera compensatoria la fibrinólisis secundaria manteniendo un equilibrio hemostático. Esta hipercoagulabilidad-

fibrinólisis compensada, se altera consecuentemente al daño microangiopático-hemolítico en pacientes con preeclampsia-eclampsia y se puede identificar por la aparición de complejos trombina-antitrombina, incremento en el fragmento 1 + 2 de protrombina, la presencia del dímero D o monómeros de fibrina que traducen actividad trombotico-fibrinolítica respectivamente, compatibles con coagulación intravascular diseminada, la microangiopatía-hemolítica se puede documentar mediante el frotis de sangre periférica que demuestra agregación plaquetaria y alteración morfológica de los eritrocitos (esquistocitos y equinocitos), teniendo como mecanismo patogénico común, tener su origen de manera extracorpúscular la que implica la ruptura de estas células como resultado de su paso a través de las arteriolas anormales. Puesto que el depósito de plaquetas y de fibrina es la causa más frecuente de la lesión endotelial microvascular, a este tipo de anemia se le ha llamado también “anemia hemolítica trombotica microangiopática”, como se describió por primera vez en 1952 al grupo de alteraciones clínicas caracterizadas por fragmentación de los eritrocitos dentro de la microcirculación conduciendo a hemólisis. Treinta años después en México, la Dra. Espinosa y cols, describen una serie de 79 casos de mujeres con toxemia que desarrollan microangiopatía trombotica y anemia hemolítica, seis meses antes que el Dr. Weinstein en Tucson Arizona describiera el mismo cuadro bajo el término novedoso de síndrome de HELLP. Actualmente es universalmente aceptado que la preeclampsia-eclampsia es una entidad que en forma secundaria origina microangiopatía trombotica y hemólisis intravascular, y este puede ser el detonador principal de la coagulación intravascular diseminada como síndrome intermedio de la vía común que conduce hacia la disfunción multiorgánica. El frotis de sangre periférica teñido con un colorante ácido-básico (Wright) permite identificar a través del microscopio convencional la morfología de los eritrocitos espiculados o células de Burr (esquistocitos), los eritrocitos fragmentados (equinocitos), así como la morfología y distribución de las plaquetas, que como en estos casos se encuentran adheridas (agregadas o aglutinadas) en forma anormal(5)

En el postparto es más común con preeclampsia antenatal, hipertensión gestacional, hipertensión crónica preexistente, aquellas con parto pretérmino, niveles altos de uratos y por último las secundarias de novo. La hipertensión

posparto se define como presión arterial  $>140/90$ mmHg medida dos veces con diferencia de 4 horas entre el trabajo de parto y hasta las 6 semanas postparto. La mayoría de los trastornos hipertensivos del embarazo se resuelven después del parto, sin embargo, la historia natural de la hipertensión en el puerperio y el tiempo de normalización de la presión no son conocidos, por lo que se recomienda vigilancia de la presión arterial en este periodo, su aparición es más frecuente entre los 3 a 6 días del puerperio. Estudios muestran que hasta 2/3 no tienen hipertensión antenatal y la preeclampsia posparto y eclampsia se desarrolla en el transcurso de días, pero ocasionalmente puede presentarse hasta tres semanas después del parto. La hipertensión puede ser antenatal hasta en un 50%, por otra parte hay un grupo de pacientes que no necesitaron antihipertensivos ante parto y que en el puerperio temprano los pueden requerir. Existe incertidumbre en cuanto a la necesidad de que tratamiento antihipertensivo usar en el puerperio, debido a la preocupación de tratar pacientes sin indicación, los datos acerca de su uso en el posparto son limitados; las opciones han sido manejadas por grupos de expertos con base en la experiencia y al uso común y no dado por la evidencia. El embarazo es un estado de sobrecarga de volumen que contribuye al aumento del gasto cardíaco, edema y elevación de tensión arterial, esta se eleva progresivamente durante los primeros cinco días después del parto, se cree que resulta de la movilización del líquido del espacio extravascular al intravascular, de seis a ocho litros de agua corporal total y los 950 mEq de sodio corporal total acumulado durante el embarazo. La natriuresis se ha observado de tres a cinco días después del parto, probablemente como resultado de un aumento en el péptido natriurético auricular (PNA), el cual está implicado en la natriuresis y la inhibición de la aldosterona, angiotensina II y vasopresina, aumentando la presión arterial durante la primera semana posparto. Otro de los mecanismos hormonales son los estrógenos y progesterona que hacen la regulación en el endotelio vascular sobre la producción de óxido nítrico (NO<sub>2</sub>) y sus mecanismos de vasodilatación. El retorno a la fisiología preconcepcional puede verse alterado por condiciones como la preeclampsia, hipertensión crónica, enfermedad renal y cardíaca, otras secundarias tenemos: volumen de administración de fluidos intravenosos durante el parto, uso de derivados del ergot (metilergonovina y ergometrina) para la atonía uterina, uso de altas dosis de Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), generalmente para el

control del dolor, sobre todo en posquirúrgico de cesárea . En la población general, los AINES como los inhibidores COX-2 selectivos pueden aumentar la presión arterial a una media de 5-6mmHg a través de la retención de líquidos, sodio y por vasoconstricción de la arteriola eferente renal mediado por la vía de inhibición de síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras. Se ha descrito un efecto antidiurético de la oxitocina por su similitud en la cadena de aminoácidos con la vasopresina ya que solo difieren de 2 aminoácidos. Como vemos los cambios fisiológicos durante el posparto son complejos y más aún cuando hay patologías como el trastorno hipertensivo, teniendo en cuenta esto y además de que hay datos y evidencia limitada en cuanto al uso de antihipertensivos en el puerperio, se ve la necesidad de plantear la presente revisión con el objetivo de establecer recomendaciones en el tipo de antihipertensivo que se debe seleccionar según escenarios clínicos en la hipertensión/preeclampsia postparto, dosis y pautas de seguridad en la lactancia.

(6)

Otra posibilidad es el fracaso de la reducción posparto esperada en los niveles de angiotensina I sérica, un intermediario inactivo de la angiotensina II que es un potente vasoconstrictor. Estudios actuales han demostrado la presencia de niveles elevados de adiponectina en pacientes preeclámpticas, y se ha sugerido la participación del péptido natriurético cerebral (BNP) como el responsable de la hiperadipocinemia y del sobrepeso observado en tales pacientes. El embarazo es un síndrome metabólico transitorio que predispone a disfunción endotelial y se asocia con aumento de marcadores inflamatorios, reducción de la fibrinólisis, aumento de estrés oxidativo, microalbuminuria y anomalías en la regulación autonómica. Aunado a lo anterior, la preeclampsia y la eclampsia son estados de vasoespasmo sistémico relacionados a la producción de factores placentarios que median la disfunción arterial y la lesión endotelial. Pese a que la extracción del feto y la placenta se considera el tratamiento definitivo, de manera poco usual la presión arterial puede permanecer elevada después del parto.

A pesar de que los trastornos hipertensivos del embarazo están asociados con una mayor morbilidad y mortalidad, la mayoría de los estudios de investigación en



México se ha centrado en las complicaciones prenatales, por lo que existe muy poca información con respecto a la hipertensión posparto, sus complicaciones y su tratamiento. Se calcula que la incidencia de la preeclampsia posparto es casi de 5.7-6%. En realidad un número importante de estas pacientes puede presentarse sin ninguna evidencia de preeclampsia durante los periodos periparto y anteparto. Por ello, resulta indiscutible la importancia del reconocimiento y el tratamiento de esta alteración, ya que el riesgo de las complicaciones de la preeclampsia en el posparto se encuentra aumentado, entre éstas se incluyen la eclampsia, el edema agudo pulmonar, los eventos vasculares cerebrales, así como los fenómenos tromboembólicos. Leitch y cols. demostraron que 50% de los casos de eclampsia se desarrollan después del parto; por su parte, Chames mostró que 26% de las convulsiones se desarrollan más de 48 h posteriores al parto. Sibai y cols. reportaron una incidencia de la preeclampsia posparto de 5.7%, y 66% de sus pacientes fueron readmitidas con dicho diagnóstico posterior a su egreso inicial. La sintomatología fue muy similar a la de las pacientes con preeclampsia detectada en el anteparto. Mark y cols. reportaron en su serie que 74% de la preeclampsia posparto ocurrió en las 48 horas después del parto. En otro estudio Matthys y cols. encontraron que en aquellas pacientes en quienes se presenta un incremento de la presión arterial media de 10 mmHg o más en el anteparto o en el posparto, tienen tres veces más riesgo de readmisión. Así, este hallazgo identifica pacientes con mayor riesgo de recurrencia de preeclampsia posparto luego de cursar con preeclampsia anteparto. (7)

Los cambios fisiopatológicos que ocurren dentro del sistema cerebrovascular en preeclampsia eclampsia predisponen a la mujer embarazada a isquemia y hemorragia. Además, la eclampsia por sí misma conduce a síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), una forma de encefalopatía hipertensiva que puede llevar a edema cerebral, convulsiones, isquemia y hemorragia. Cabe mencionar que PRES puede ocurrir después del parto. La disfunción endotelial sistémica resulta en incremento de la permeabilidad vascular, promueve edema cerebral y altera la autorregulación cerebral. PRES sigue después del fracaso de la autorregulación cerebrovascular en hipertensión y edema cerebral. La predilección por edema en la sustancia blanca subcortical de los lóbulos occipitales y otras áreas

suministradas por la circulación posterior se piensa que es debido a la baja densidad relativa de receptores simpáticos vasoconstrictores en los vasos de la circulación posterior. Conforme el edema vasogénico progresa, las fuerzas oncóticas en conjunto con las fuerzas hidrostáticas conducen a hemorragia intraparenquimatosa y subaracnoidea (esta última por ruptura de venas piales), con menos frecuencia a vasoespasmo con infarto isquémico. Las convulsiones marcan la etapa tardía de la enfermedad, su mecanismo involucra vasoespasmo asociado a hipertensión y culmina con el desarrollo secundario de edema cerebral vasogénico y citotóxico e hipertensión intracraneana que rompe la barrera hematoencefálica (BHE) con interrupción de los gradientes iónicos normales. Los mismos mecanismos fisiopatológicos que conducen a preeclampsia, eclampsia y PRES probablemente también conduzcan a la angiopatía cerebral postparto (PPA), la cual es una enfermedad vasoconstrictora no inflamatoria reversible que se caracteriza por estrechamiento reversible de las arterias intracerebrales, a menudo acompañado de edema cerebral reversible, convulsiones, hemorragia parenquimatosa y hemorragia subaracnoidea no aneurismática. Las pacientes típicamente se presentan con manifestaciones de edema cerebral incluyendo cefalea (78 a 83% de los casos), náusea y vómito, fenómenos visuales consistentes con disfunción del lóbulo occipital y por último convulsiones. Otras características de encefalopatía tales como confusión y nivel deprimido de la consciencia pueden observarse. Pacientes con PPA aislada pueden presentar recurrencia e inicio súbito de cefalea intensa (dolor de cabeza tipo trueno). Algunas pacientes desarrollan déficit visual y otras déficit neurológico focal de infarto asociado a vasoconstricción (usualmente bilateral de localización posterior) o hemorragia lobar. La hipertensión relacionada al embarazo se presenta en 5 al 11% de las mujeres y de éstas el 40 al 100% muestran signos de retinopatía hipertensiva que va de leve espasmo vascular focal de la retina a manchas algodinosas y hemorragia o papiledema. Cuando se detectan estos cambios se deben realizar otras medidas diagnósticas y terapéuticas a pesar de que sólo del 25 al 50% de las mujeres afectadas sean sintomáticas (visión borrosa, diplopía, hemianopsia homónima). Los cambios en la retina reflejan la gravedad de la hipertensión; los más severos cambios se observan en la preeclampsia y van desde desprendimiento reversible retinal seroso a cambios retinovasculares graves que conllevan a neuropatía óptica anterior

isquémica (AION) o ceguera cortical. Afortunadamente la ceguera cortical y otros cambios en la visión como resultado de preeclampsia se resuelven en cuestión de horas o días cuando las pacientes reciben el tratamiento adecuado. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) cerebral revelan el edema vasogénico, mientras que la imagen Tc-SPECT demuestra hiperperfusión. La RM simple es la mejor prueba para confirmar PRES y la RM postcontraste demuestra edema cerebral con disfunción de la BHE. La TC y la angiografía por RM pueden revelar estrechamiento arterial cerebral, definiendo angiopatía cerebral. Obviamente, la única solución es el parto, pero antes el objetivo del tratamiento es la normalización agresiva de la presión arterial y la minimización del riesgo de convulsiones. El sulfato de magnesio es el principal tratamiento de las convulsiones por preeclampsia, reduce el riesgo y progresión a eclampsia en 50% de los casos. En la mayoría de las pacientes que reciben tratamiento adecuado estas alteraciones se autolimitan con completa resolución; sin embargo, el 5-12% desarrollan vasoconstricción progresiva y daño que termina en déficit neurológico persistente. La muerte por eclampsia generalmente se debe a hemorragia intracraneal mal manejada; por lo tanto, hay que mantener la presión arterial media (PAM) en 90 mmHg, ya que se ha demostrado que cifras sistólicas superiores a 160 mmHg incrementan el riesgo de sangrado nuevamente y de muerte en un 50% de los casos. Si la hemorragia subaracnoidea o intracerebral ocurre durante el embarazo y ya se ha logrado estabilizar a la paciente, la evaluación y manejo inmediato deberán ajustarse a base de los principios neuroquirúrgicos (8)

Existen marcadores tempranos en sangre materna predictores de preeclampsia y síndrome de hellp:

- PP13 en la semana 8 a 14 sdg se encuentra disminuida y en la 24 a 37 aumentado regulando inmunológicamente el desarrollo de la interfase materna y fetal
- PIGF 8 a 14sdg disminuido y al término aumentado factor antigénico, previene hipertensión
- VEGF 14 a 21sdg disminuido y 32 sdg aumentado factor angiogenico inhibe VEGF y PIGF

- sFLT1 10 a 17 sdg y 25 a 40 sdg aumentado factor angiogenico inhibe VEGF y PIGF
- s Endoglinas 10 a 17sdg y termino aumentado factor angiogenico inhibe TNF b inhibe la vasodilatación.

La respuesta inflamatoria sistémica inducida por preeclampsia es secundaria a la activación de sistemas de coagulación y del complemento por partículas de sincitiotrofoblasto y otros productos de la placenta que interactúan con células inmunes maternas y células vasculares endoteliales. La activación del factor de von willebrand promueve la agregación plaquetaria causando adhesión de las plaquetas en la íntima de vaso.

Los eritrocitos o hematíes se observan en frotis de sangre periférica como células de pequeño tamaño (7 micrometros de diámetro) sin núcleo de color rosado, de forma redondeada con un centro más claro y una periferia de color intenso, que se debe a la forma de disco bicóncavo que posee la célula. Los eritrocitos constituyen el 99% del total del volumen sanguíneo celular. Las alteraciones morfológicas de los eritrocitos se clasifican en:

- Anisocitosis es un estado patológico de los glóbulos rojos, en el cual estos elementos presentan dimensiones extremadamente variables, en lugar de tener todos el mismo diámetro. Este término se aplica igualmente a las grandes variaciones de diámetro que pueden presentar los glóbulos blancos. Consiste en la coexistencia de hematíes de distintos tamaños en una misma muestra de sangre. Se produce, por ejemplo, en los pacientes transfundidos.
- Microcitosis: Consiste en la existencia de unos hematíes con un diámetro longitudinal inferior a 7  $\mu\text{m}$  y un volumen inferior a 80  $\mu\text{m}^3$ . Se produce en la talasemia, en la anemia sideroacrística y, sobre todo, en la anemia ferropénica.
- Macrocitosis: Consiste en la existencia de unos hematíes con un diámetro longitudinal superior a 8  $\mu\text{m}$  y un volumen superior a 100  $\mu\text{m}^3$ . Se produce en el alcoholismo y en las hepatopatías crónicas.

- Megalocitosis: Consiste en la existencia de unos hematíes con un diámetro longitudinal superior a 11  $\mu\text{m}$ . Se produce en la anemia megaloblástica.

Alteraciones de la forma

Los hematíes normocíticos poseen una forma de disco bicóncavo sin núcleo.

- Poiquilocitosis intensa, junto a anisocitosis en paciente de avanzada edad

Es un trastorno de carácter inespecífico consistente en la desigualdad o variabilidad en la forma de los hematíes en una misma muestra o frotis

- Dacriocitosis: Consiste en Hematíes maduros de forma ovalada con un extremo agudo (en forma de lágrima o de pera). Se observa en todas las condiciones asociadas a esplenomegalia y en las siguientes enfermedades:
  - Anemia megaloblástica
  - Talasemia
  - Enfermedad renal

También aparecen estos hematíes en la hematopoyesis extramedular (mielofibrosis, anemia mieloptísica).

- Acantocitosis: Consiste en la existencia de unos hematíes con espículas de longitud y posición irregular (acantocitos). Se produce en la abetalipoproteinemia, en la cirrosis hepática, mielofibrosis aguda y crónica, y en pacientes a los que se les administra altas dosis de heparina.
- Dianocitosis: Consiste en la no existencia de unos hematíes planos y con una forma de sombrero de punta; Esto hace que los hematíes, vistos frontalmente, tengan un reborde coloreado, que delimita una zona anular pálida, cuyo centro también está coloreado. Ello les confiere una imagen en diana y por eso, reciben el nombre de dianocitos.

Se produce en la talasemia y en las hepatopatías.

- Drepanocitosis: Consiste en la existencia de unos hematíes con una forma de hoz. Se produce en la anemia de células falciformes.
- Eliptocitosis: Consiste en la existencia de unos hematíes con una forma elíptica y oval. Se produce en la anemia ferropénica, en la anemia megaloblástica y en la mielofibrosis, pero es típica de la eliptocitosis hereditaria.

Tienen esta forma los eritrocitos del camello, de la salamandra y de la gallina.

- Equinocitosis: También llamados estereocitos o astrocitos, consiste en la existencia de unos hematíes con espículas cortas y distribuidas regularmente a lo largo de toda su superficie. Se produce, por ejemplo, en la uremia, cuando los hematíes son pobres en K<sup>+</sup> y en las hepatopatías neonatales. También se da en el déficit de piruvato quinasa.
- Esferocitosis: Consiste en la existencia de unos hematíes con una forma esférica, que habitualmente también son de pequeño tamaño (microesferocitos). Se produce en la hidrocitosis, en la anemia inmuno hemolítica y, sobre todo, en la esferocitosis hereditaria.
- Esquistocitosis: Consiste en la existencia de unos hematíes fragmentados (esquistocitos). Se produce en la anemia microangiopática, en la hemólisis mecánica por la presencia de una prótesis valvular en el corazón y en las quemaduras graves.
- Estomatocitosis: Consiste en la existencia de unos hematíes con una invaginación central en forma de boca. Estos eritrocitos son realmente discos unicóncavos. Se produce en el alcoholismo y en las hepatopatías crónicas.
- Excentrocitosis: Consiste en la existencia de unos hematíes cuya Hb está concentrada en uno de sus polos. Se produce en el déficit de G6FD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

- Queratocitosis: Consiste en la existencia de unos hematíes con dos espículas en su superficie. Se produce en la anemia hemolítica microangiopática, en la hemólisis por prótesis cardíacas y en el hemangioma cavernoso.

#### Alteraciones del color

Los hematíes normocrómicos presentan, con los métodos de tinción habituales, una coloración rosada (eosinófila). Además, esta coloración es más intensa en la periferia que en el centro.

- Anisocromía: Consiste en una falta de uniformidad en la coloración entre unos hematíes y otros. La coexistencia de dos poblaciones de hematíes, con coloraciones distintas, se produce por ejemplo en:
  - El inicio del tratamiento de la anemia carencial.
  - Los enfermos con anemia hipócroma que son transfundidos.
  - Hipocromía: Consiste en la existencia de unos hematíes pálidos y con aumento de la claridad central (hematíes hipocrómicos y anulocitos). Se produce, por ejemplo, en la anemia ferropénica.
- Hiper Cromía: Consiste en la existencia de unos hematíes intensamente coloreados (hematíes hiper Cromicos). La única hiper Cromía real es la que se produce en la esferocitosis hereditaria.
- Policromasia: Consiste en la existencia de unos hematíes que presentan una coloración ligeramente basófila. Realmente, estas células son reticulocitos.

#### Inclusiones intraeritrocitarias

Normalmente, los hematíes solo contienen Hb, por lo que en su interior es homogéneo. Sin embargo, en algunas ocasiones se pueden encontrar elementos extraños en su interior.

- Sustancia granulofilamentosa: La sustancia granulofilamentosa o reticulofilamentosa procede, fundamentalmente, de restos ribosómicos

agregados. Consiste en una trama granulosa visible mediante la coloración con azul de cresil brillante. Es propia de los reticulocitos.

- **Cuerpo de Howell-Jolly:** Es un pequeño residuo nuclear. Consiste en un grumo visible en el interior de los hematíes y que se tiñe, de un color que oscila entre el rojo oscuro y el negro, con los colorantes habituales. Aparece en sujetos esplenectomizados y en los que padecen sprue.
- **Cuerpos de Heinz:** Son precipitados de Hemoglobina. Consisten en una serie de pequeñas granulaciones que se sitúan en la periferia de los hematíes y que se tiñen de color púrpura con una solución de cristal violeta. Se producen en enfermedades congénitas que comportan una inestabilidad de la Hb, que hace que esta se desnaturalice y precipite en presencia de algunos medicamentos.
- **Cuerpo de Pappenheimer:** También se llaman gránulos sideróticos. Son acúmulos de hemosiderina unida a proteínas. Consisten en gránulos basófilos, con las tinciones habituales, que además, se tiñen también de azul con el colorante de Perls (azul de Prusia). Se producen en los enfermos esplenectomizados y en las anemias sideroblásticas.
- **Punteado basófilo:** Pueden ser agregados ribosómicos originados por una degeneración vacuolar del citoplasma o precipitados de cadenas globínicas libres.

Consiste en puntitos basófilos, con las tinciones habituales, de tamaño variable y dispersos por toda la superficie del hematíe. Se tiñen con tinción de Perls. Se produce en las intoxicaciones por plomo, y también en la talasemia y en la leucemia.

- **Anillos de Cabot:** Están formados por restos de la envoltura nuclear o de microtúbulos. Consisten en una especie de hilos basófilos, con las tinciones habituales, que adoptan una forma de anillo o de ocho y que pueden ocupar toda la periferia celular.



Se produce en la anemia megaloblástica. Y se ha observado en anemias hemolíticas.

Los cambios eritrocitarios pueden presentarse en pacientes sin alteraciones hematológicas en un 10 %, siendo necesario su aparición en un porcentaje mayor para diagnosticar alteraciones morfológicas eritrocitarias.

El frotis de sangre periférica ofrece información muy valiosa sobre la morfología delgada y transparente que resulta de la extensión de sangre en un portaobjetos, determina anormales en forma tamaño y color e incluso citoplasmáticas dando una medida cuantitativa y cualitativa de los elementos que la conforman.

El Dr. Briones en 2016, utilizó frotis para estudiar las características morfológicas de los eritrocitos en mujeres con preeclampsia y eclampsia. En nueve mujeres nulíparas con eclampsia, la proporción de glóbulos rojos anormales (esquistocitos, equinocitos y esferocitos) fue significativamente mayor que en 12 mujeres control normalmente embarazadas. Asimismo, la proporción de estas formas anormales de eritrocitos fue significativamente mayor en 12 mujeres nulíparas con preeclampsia que en 25 mujeres control normalmente embarazadas. Seis mujeres con hipertensión leve inducida por el embarazo sin proteinuria fueron estudiadas antes y después de la administración de sulfato de magnesio, y no se encontraron diferencias en la proporción de formas eritrocitarias anormales. La evidencia de hemólisis microangiopática, manifestada por reticulocitosis y trombocitopenia, fue evidente con eclampsia, aunque solo se identificó reticulocitosis en mujeres con preeclampsia. Hubo evidencia de disfunción hepática en más de la mitad de las mujeres con eclampsia, y en casi un tercio de las que tenían preeclampsia. Especulamos que los cambios en la composición de la membrana, inducidos por intercambios de lípidos en plasma / eritrocitos, que están predispuestos por el embarazo normal y amplificadas por preeclampsia severa, especialmente en presencia de disfunción hepática, pueden haber participado en la génesis de las anomalías observadas en los glóbulos rojos. Además, estas anomalías en la membrana celular pueden aumentar la susceptibilidad de los eritrocitos a la hemólisis microangiopática.

En general para el diagnóstico es bastante sencillo pero para poder hacerlo se requiere que la paciente asista regularmente a su Control Prenatal, ya que en la mayor parte de los casos la Preeclampsia sigue un curso asintomático y solo se la descubre al hacer mediciones rutinarias de la Tensión Arterial. Cuando la sintomatología es intensa usualmente sugiere un problema severo y con posibilidades inmediatas de convulsiones (Eclampsia) o aparición de Síndrome HELLP.

Los elementos que utilizamos para hacer el diagnóstico son:

Tensión Arterial Igual o Mayor a 140/90 mmHg con al menos un criterio adicional: (Criterios 2013, ACOG, Task Force on Hypertension in Pregnancy: Preeclampsia)

1.- Tensión Arterial mayor o igual a 140/90 después de la semana 20 con alguno de los siguientes elementos

2.- Proteinuria presente: >300mg en 24 horas (recolección de un día completo) o Índice Proteína/Creatinina > 0.3

3.- Proteinuria ausente: aparición reciente de alguno de los siguientes elementos \*  
Plaquetas menores a 100.000 \* Creatinina mayor de 1.1 mg/dL (Insuficiencia renal)

\* Transaminasas elevadas a más del doble de su valor superior normal (GPT, GOT)

\* Edema pulmonar sin causa conocida \* Síntomas cerebrales (cefalea) o visuales típicos (escotomas)

La clasificación tradicional se basa en los niveles de tensión arterial y el deterioro de la función de los riñones así como síntomas neurológicos y la presencia de convulsiones. De esta manera tenemos Preeclampsia sin datos de severidad, Preeclampsia con datos de Severa y Eclampsia. El problema de esta enfermedad es que puede pasar de un grado a otro sin aviso alguno e incluso manifestarse una forma severa o complicada de la nada y sin haber pasado por formas más leves.

Síndrome de HELLP La estimación del cociente proteína: creatinina en orina es prometedor para la detección de proteinuria en mujeres con sospecha de preeclampsia. No hay, sin embargo, suficiente conocimiento de cómo el cociente

proteína: creatinina debe ser usado en la práctica clínica porque las pruebas de exactitud y prevalencia en los estudios son heterogéneos. El grado de proteinuria no es predictivo para el desprendimiento placentario o el síndrome HELLP, mientras que los datos sobre la posibilidad de la proteinuria para predecir preeclampsia son contradictorios. La saturación de oxígeno predice resultados adversos maternos en las primeras 48 h después de la presentación bastante bien. El seguimiento de las mujeres con preeclampsia incluye la evaluación de parámetros hematológicos (hemoglobina, plaquetas) y pruebas bioquímicas (función hepática y renal) para seguir la progresión a la enfermedad severa y para diagnosticar deterioro de la enfermedad. Las pruebas individuales, tales como la detección de las aminotransferasas del hígado son muy útiles, mientras que otros, como el recuento de plaquetas de menos de 100000 por L, creatinina del suero y la albuminemia, tienen un limitado valor en la predicción de complicaciones. El ácido úrico del suero es un pobre predictor de resultados adversos y no se debe medir. La evaluación sistemática del perfil de coagulación no es necesario si el recuento de plaquetas es más de 100000 plaquetas por L. El recuento de plaquetas no un indicador sensible de coagulopatía. Fuera de embarazo, no se han reportado hematomas neuroaxiales con conteos de plaquetas de más de 75000 por L sin disfunción plaquetaria o coagulopatía. Se indica transfusión de plaquetas (con o sin otros componentes de la sangre) sobre la base de conteo de plaquetas, modalidad del parto, presencia de sangrado activo y coagulopatía.

Manejo clínico de las mujeres diagnosticadas con preeclampsia Las nuevas terapias para la preeclampsia se orientan a diversos aspectos de la patogénesis de la misma y están en desarrollo, sin embargo, la única cura para la preeclampsia es la extracción de la placenta. En base a los consensos, la hipertensión severa o complicaciones de órgano blanco deben manejarse en un entorno de hospitalización.

El reposo en cama no previene la preeclampsia y se sabe que puede causar daño en la obstetricia general. Para evitar edema pulmonar potencialmente letal, en la práctica clínica se ha visto una tendencia hacia la restricción de líquidos, incluyendo

el uso restringido de infusiones para la oliguria, que no se ha asociado con un aumento en la insuficiencia renal. También se recomienda evitar la precarga de fluidos antes de realizar la analgesia neuroaxial o anestesia peridural.

Manejo de fluidos Limitar a un máximo de 80 mL/h cuando se inserta un goteo intravenoso.

Las guías internacionales recomiendan unánimemente la utilización de fármacos antihipertensivos para la hipertensión severa. Dosis repetidas de nifedipina, hidralazina intravenosa o labetalol cada 15-30 min todos alcanzan el adecuado control de la presión en al menos el 80% de las mujeres. Se necesitan ensayos controlados aleatorizados con suficiente poder para comparar regímenes que logren el control de la presión arterial sin rebote. Como la mayoría de las hipertensiones arteriales severas relacionadas con el embarazo no están asociadas con disfunción de órganos, la disminución de la presión arterial durante un período de varias horas es razonable. El uso concomitante de Sulfato de Magnesio y nifedipina es seguro.

Un catéter peridural temprano puede atenuar la hipertensión inducida por el dolor y permitirá una anestesia neuroaxial para la emergencia por cesárea, evitando así dificultad en la intubación o una respuesta hipertensiva a la intubación

Terapéutica antihipertensiva para hipertensión arterial severa ( $\geq 160/110$  mm Hg), se consideran agentes orales o parenterales que se pueden repetir a los 30 min si la presión arterial se mantiene en  $\geq 160$  mm Hg sistólica o  $\geq 110$  mm Hg diastólica: cápsula de nifedipina (10 mg por vía oral sin morder hasta un máximo de 30 mg); labetalol (20 mg intravenosa, si es necesario, 40 mg y 80 mg hasta un máximo de 300 mg). Hay fármacos orales alternativos que pueden repetirse en 1 h (con menos pruebas de efectividad en el embarazo): labetalol (200 mg por vía oral); clonidina (0.1-0.2 mg por vía oral); captopril (sólo post parto 6.25 – 12.5 mg por vía oral , para la hipertensión no severa: labetalol (300-2400 mg/dosis en tres o cuatro dosis divididas; nifedipina (20-120 mg/dosis una vez al día); metildopa (500 – 2000 mg/dosis en tres o cuatro dosis divididas); Sulfato de Magnesio ( $MgSO_4$ ) , tratamiento de la eclampsia: 4 g intravenosos lentos (más de 5 minutos), luego por vía IV 1 g h; Si la paciente ya está recibiendo  $MgSO_4$ , 2 – 4 g intravenosa

adicionales (durante 5 min) y aumentar la infusión a 2 g/h IV . Prevención de eclampsia en mujeres con preeclampsia: 4 g IV lento (más de 5 minutos), luego 1 g/h en goteo IV, Neuroprotección fetal: 4 g por vía intravenosa (con o sin 1 g por hora hasta el parto o máximo 24 h) para las mujeres con parto inminente de menos de 34 semanas y 0 días que no califican para tratamiento o prevención de la eclampsia.

Corticoesteroides, prenatal solo para promover la madurez pulmonar fetal cuando el nacimiento se prevé en los próximos 7 días y con menos de 34 semanas y 0 días , Síndrome HELLP (dexametasona IV 10 mg cada 12 h durante 48 h) si mejoran los parámetros de laboratorio solo se cambiará el manejo, como elegibilidad para anestesia neuroaxial o analgesia o transfusión de plaquetas , transfusión de plaquetas para el síndrome HELLP ,recomendado para recuentos de plaquetas < 20.000, o  $\geq 50000$  (con o sin GR desplasmatisados) si la paciente muestra excesivo sangrado activo, disfunción plaquetaria, recuento rápidamente decreciente de plaquetas o coagulopatía.

Cuándo terminar el embarazo en la preeclampsia, siendo el parto de la placenta la única cura para la preeclampsia, el momento óptimo del nacimiento es crucial. La decisión de la terminación se basa en el equilibrio entre los riesgos maternos y fetales de continuar el embarazo y los riesgos neonatales de terminar con el mismo. En la preeclampsia, el objetivo principal es evitar el riesgo de la madre, pero a veces un feto con RCIU puede estar comprometido y requerir la terminación. En un estudio que comparó la inducción contra el manejo expectante en mujeres con hipertensión inducida por el embarazo o preeclampsia sin datos de severidad a término, la inducción del trabajo de parto redujo el número de mujeres con hipertensión severa, reduciendo asimismo el riesgo de resultados maternos adversos sin afectar el resultado neonatal. La inducción de trabajo también disminuyó el riesgo de cesáreas. Para las embarazadas con trastorno hipertensivo leve/moderado entre las semanas 34 y 37 de gestación, el parto inmediato, ya sea por inducción, o cesárea electiva, podría reducir el pequeño riesgo de resultados maternos adversos en comparación con la conducta expectante. Sin embargo, el nacimiento inmediato aumenta el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria neonatal. Por lo tanto, la terminación inmediata de rutina no parece estar justificada, y puede considerarse

como una estrategia válida la conducta expectante, mientras que la situación clínica no se deteriore, hasta 37 semanas de gestación. La oportunidad del parto en mujeres con preeclampsia grave antes de las 34 semanas sigue siendo un tema de investigación, pero un manejo expectante (de acuerdo a evolución y generalmente no mayor a una a dos semanas) parece ser razonable en instituciones de III nivel. En caso de parto antes de las 34 semanas de gestación, los recién nacidos se benefician de un curso único de corticosteroides prenatales para acelerar la maduración pulmonar fetal.

**Riesgo cardiovascular después de la preeclampsia** El embarazo puede considerarse indudablemente como una ventana para el futuro de la salud femenina. Las mujeres con hipertensión durante el embarazo tienen a menudo un perfil de riesgo cardiovascular desfavorable poco después del embarazo. A los 2 años después del parto, 30% de las mujeres que tuvieron preeclampsia al término tenían hipertensión y el 25% tenían síndrome metabólico. El embarazo posiblemente podría estimular el desarrollo de un síndrome metabólico, que luego predispone a disfunción endotelial. La ocurrencia de hipertensión gestacional o diabetes gestacional puede resurgir más tarde en la vida como hipertensión o diabetes tipo 2. Por otra parte, el embarazo desenmascara temporalmente una enfermedad subclínica que volverá más adelante en la vida. Las mujeres con antecedentes de preeclampsia tienen un mayor riesgo de microalbuminuria, con una prevalencia similar a la de los pacientes con diabetes tipo 1. Varios estudios revelaron que existe por parte del equipo de salud un conocimiento limitado de la asociación entre los trastornos hipertensivos en el embarazo y el riesgo de enfermedad cardiovascular, y sólo pocos profesionales ofrecen asesoramiento de riesgo cardiovascular después del parto. En sus guías de 2011 para la prevención de enfermedad cardiovascular en las mujeres, la American Heart Association considera que ya sea una historia previa de diabetes gestacional o de preeclampsia son factores de riesgo importantes. Esa asociación aconseja un seguimiento anual de la presión arterial, perfil lipídico y glucosa en sangre para la mujer que tuvo hipertensión en el embarazo. Sin embargo, aún no es claro si esas intervenciones son capaces de disminuir dicho riesgo.

La preeclampsia presenta dos etapas claramente definidas; un primer estadio preclínico que comienza desde la implantación en el cual debería centrarse los esfuerzos para diagnosticar y tratar precozmente este síndrome y así poder detener su evolución hacia las formas graves que comprometen la salud materna y fetal y un segundo estadio clínico con la presencia de hipertensión asociada a signos y síntomas de daño multiorgánico. La predicción de la preeclampsia es una meta difícil de alcanzar y sólo debemos conformarnos con la detección de las mujeres que presentan mayor o menor riesgo para desarrollarla. Las sociedades de ginecología y obstetricia más prestigiosas proponen una historia clínica detallada para evaluar la presencia de factores de riesgo pre- gestacionales y gestacionales. Los factores que representan mayor riesgo son: preeclampsia asociada a parto pretérmino en un embarazo anterior, hipertensión crónica, enfermedad renal crónica, diabetes tipo 1 y 2, enfermedad autoinmune, que incluye lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípidos (SAF). Los factores de riesgo moderado son: nulípara, historia familiar de preeclampsia, edad materna igual o mayor de 40 años, intervalo intergenésico mayor de 10 años, índice de masa corporal igual o mayor a 35 kg/m<sup>2</sup>, síndrome de ovario poliquístico (SOP), embarazo múltiple, reproducción asistida, sangrado vaginal por más de 5 días en el embarazo. Sin embargo, evaluar los antecedentes para valorar el riesgo de desarrollar una preeclampsia sólo detecta el 30% de las formas graves y muy pocas de comienzo tardío. En la búsqueda de una predicción mayor de las formas graves de comienzo temprano, las cuales representan el mayor riesgo para la madre y el feto, se centró la investigación en los test de screening combinados que incluyen los factores de riesgo antes mencionados pero asociados a pruebas biofísicas y bioquímicas. Por ejemplo, si evaluamos factores de riesgo (FR), la presión arterial media (PAM) y el índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterina en el primer trimestre de la gestación aumentamos esa predicción al 80% según Nicolaidis, y si le sumamos la proteína placentaria -A (PAPP-A) y factor de crecimiento placentario (PIGF) para estos investigadores la detección de las formas graves es del 93% - sensibilidad 93% (95% CI 76-98%) especificidad 95% (95% CI 94-96) . Pero las sociedades internacionales todavía no lo avalan para su uso clínico porque refieren que no están aún validados. Los biomarcadores del balance angiogénico en sangre materna no han resultado de utilidad en el primer trimestre, presentando

modificaciones significativas sólo 5 semanas antes del inicio de la fase clínica, por esa razón se han propuesto para detectar precozmente las formas graves cuando el diagnóstico inicial es sólo de hipertensión gestacional. También desde la nueva ciencia metabólica se han evaluado 14 metabolitos a las 15 semanas de gestación con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 95% aunque no ha sido validado.

La preeclampsia está asociada a patología vascular pregestacional por lo tanto la prevención comienza antes del embarazo detectando aquellos factores como la obesidad, sedentarismo, hipertensión crónica, diabetes mellitus tipo 1 y 2, y así poder asesorar a las mujeres que lo necesiten sobre hábitos nutricionales saludables y medicación adecuada para mejorar la función endotelial y reducir el riesgo durante el embarazo. Todavía los estudios en este sentido son escasos, aunque muestran un efecto positivo. Si administramos algún fármaco para la prevención secundaria de la enfermedad el tratamiento debe comenzar en el período preclínico durante el primer trimestre de la gestación, con el fin de evitar las formas de comienzo temprano que representan mayor riesgo, pero para ello primero es necesario conocer cuáles son las pacientes que se beneficiarán con el tratamiento. Como no existen test diagnósticos de preeclampsia en ese período sólo valoraremos el riesgo por la historia clínica y los test combinados de screening ya mencionados para comenzar la prevención en las pacientes de alto riesgo.

La Aspirina, es la droga de elección y la más estudiada por su conocido efecto sobre el balance tromboxano/prostaciclina. En el año 2007 una revisión sistemática de la Cochrane de L. Duley nos mostraba una reducción del riesgo de preeclampsia en las pacientes de alto riesgo del 25% (RR 0.75 95 IC 0.66-0.85) y para las pacientes de riesgo moderado del 14% (RR 0.86 95% IC 0.78-0.94). Según el grado de riesgo presente en la población estudiada la reducción del riesgo varía entre el 10% y el 25%. También se evaluó el momento de inicio de la administración de la aspirina suponiendo que cuando más temprano se comience mayor sería su efecto, así lo demostraron algunos Meta-análisis como el de Roberge y Nicolaidis en 2013<sup>84</sup> con una reducción del riesgo de preeclampsia para las pacientes que



comenzaban a las 16 semanas o antes del 50% (RR 0.47 (0.36-0.62)). En otra revisión sistemática realizada por U.S. Preventive Services Task Force (grupo de trabajo de Servicios Preventivos de EEUU) en 2014, la reducción del riesgo absoluto de preeclampsia fue del 2 al 5% (24%) RR 0.76 (95%IC:0.62-0.95) para RCIU 1% al 2% (20%) RR 0.80 (IC 0.66-0.99) y para parto pretérmino 2% al 4% (14) RR 0.86 (IC 0.76-0.98) pero no encontraron diferencias en el momento de inicio del tratamiento ni en la dosis. Otra revisión sistemática publicada recientemente (2016) por Roberge y Sibai incluyendo grandes trabajos randomizados no incluidos en Meta análisis anteriores no encontraron impacto sobre PE ni PEG ni diferencias según el inicio del tratamiento antes o después de las 17 semanas. Este grupo también realizó un Meta análisis en mujeres con embarazos múltiples y sólo encontraron una reducción del riesgo en preeclampsia moderada RR 0.67 (95% IC 0.48-0.94) pero no en PE grave ni PEG, tampoco según el momento de inicio de la administración de aspirina. Por esa razón el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) recomienda el uso de aspirina en mujeres con preeclampsia de comienzo temprano en embarazo anterior o preeclampsia recurrente en las que claramente reduce el riesgo. Un estudio publicado en el New England Journal of Medicine, (Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia N Engl J Med 2017; 377:613-622 August 17, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1704559) encontró una reducción del 82% en la tasa de preeclampsia temprana, lo que resulta en el parto antes de las 34 semanas. La prueba controlada con placebo, aplicada en 1776 mujeres con alto riesgo de preeclampsia pre-término, encontró una menor incidencia de desarrollar la enfermedad en las mujeres que tomaron aspirina, frente a las que tomaron un placebo. La preeclampsia pre-término se presentó en 13 participantes (1,6%) en el grupo de aspirina, en comparación con 35 (4,3%) en el grupo de placebo. A las mujeres embarazadas se les administró una dosis de 150 mg por día, desde las 11 o 14 semanas de embarazo hasta las 36 semanas. Los resultados sugieren la prescripción de una dosis baja de aspirina a las mujeres en riesgo de presentar la enfermedad. Los autores consideran los resultados como "hecho definitivo" para la prevención. Como vemos luego de 30 años de estudios no está claro cuáles son las pacientes que se benefician con su uso, ni la reducción exacta del riesgo probablemente porque la preeclampsia no presenta un único camino fisiopatológico

por lo menos al inicio de la cascada de acontecimientos que llevan luego al daño endotelial multisistémica y multiorgánico característico de la enfermedad, quizás dependiendo de las patologías previas que aumentan el riesgo. Pero está claro que la administración de aspirina presenta un beneficio en las pacientes de alto riesgo de desarrollar preeclampsia.

Guía de práctica clínica 2017, Es recomendable iniciar dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg/día) para la prevención de preeclampsia y las complicaciones relacionadas, en aquellas pacientes antes de la semanas 16 de gestación y que presenten factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia. Las dosis de aspirina menores a 75 mg no se asocian a una reducción significativa del riesgo de preeclampsia a diferencia del uso de dosis mayores (75 a 100mg) (RR 0.93, IC 95%: 0.81 a 0.1.08), preeclampsia severa (RR 0.33, IC 95%: 0.14 a 0.75). En mujeres con historia de preeclampsia de aparición temprana (menos de 34 semanas) en embarazos previos se recomienda recibir bajas dosis de ácido acetilsalicílico (100 mg/día) diarias antes de la semanas 16 de gestación, por las noches

EL Calcio es recomendado en las pacientes con una dieta con baja ingesta de calcio. La dosis según la OMS es de 1.5 a 2 g/día, el Meta análisis de la Cochrane muestra una reducción de preeclampsia en poblaciones de baja ingesta con RR 0.36 (95% IC 0.20-0.65) y para mujeres con alto riesgo de preeclampsia, RR 0.22 (95% IC 0.12-0.42) pero la dosis es menor - >1g/día, siendo ambas efectivas.

Treinta años después en México, la Dra. Espinosa y cols, describen una serie de 79 casos de mujeres con toxemia que desarrollan microangiopatía trombótica y anemia hemolítica, seis meses antes que el Dr. Weinstein en Tucson Arizona describiera el mismo cuadro bajo el término novedoso de síndrome de HELLP. Actualmente es universalmente aceptado que la preeclampsia-eclampsia es una entidad que en forma secundaria origina microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular, y este puede ser el detonador principal de la coagulación intravascular diseminada como síndrome intermedio de la vía común que conduce hacia la disfunción multiorgánica. El frotis de sangre periférica teñido con un colorante ácido-básico (Wright) permite identificar a través del microscopio

convencional la morfología de los eritrocitos espiculados o células de Burr (esquistocitos), los eritrocitos fragmentados (equinocitos), así como la morfología y distribución de las plaquetas, que como en estos casos se encuentran adheridas (agregadas o aglutinadas) en forma anormal.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 16 por ciento de la muertes maternas a nivel global se producen como resultado de la hipertensión durante el embarazo; no obstante, en México el porcentaje de embarazadas con preeclampsia se calcula entre 10 y 14 por ciento con cerca de 4 mil decesos de mujeres y 20 mil de recién nacidos cada año, lo que la convierte en la primera causa de muerte materna, fetal y perinatal en el país. (9)

El organismo internacional ha señalado que en Latinoamérica los trastornos hipertensivos del embarazo se relacionan con la cuarta parte de los fallecimientos maternos. En tanto, la Secretaría de Salud de México ha aceptado que constituyen la principal causa de alteraciones permanentes o secuelas tanto en la madre como en sus hijos.

La Preeclampsia causa lesiones orgánicas que puede condicionar alta morbilidad materna ocasionando patologías agudas como lesión a nivel de sistema nervioso central, corazón, hígado riñón y en la coagulación. De igual forma tiene un impacto importante en el desarrollo de hipertensión arterial crónica y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular a lo largo de la vida. (10)

Así en conjunto una mayor incidencia de preeclampsia conlleva un mayor número de ingresos a terapia intensiva, un manejo médico más especializado y un aumento en los días de estancia intrahospitalaria, causando así un mayor costo por paciente a las unidades médicas, y a largo plazo deteriorando la calidad de vida ya que predispone a patologías crónicas degenerativas.

Debido a diversos estudios se ha concluido que es una enfermedad cuya principal manifestación es el daño endotelial sistémico que condiciona desarrollo de microangiopatía trombotica-hemolítica y hemólisis intravascular propiciando

diversos grados de lesión y disfunción multiorgánica. El daño endotelial resulta de la intervención entre varios procesos celulares que da como resultado la alteración de la microcirculación o que causa fragmentación de los glóbulos rojos a través de su paso por los vasos con endotelio dañado, este efecto mecánico da como resultado deformidades y destrucción del eritrocito causando hemolisis, evento que se demuestra con un frotis de sangre periférica método sencillo a través del cual se identifican alteraciones en eritrocitos leucocitos y plaquetas.(12)

Así pues es una herramienta muy útil para identificar daño endotelial antes del desarrollo de lesiones orgánicas, que condicione diferentes grados de morbilidad materna por lo tanto apoya el diagnóstico y guía el pronóstico de la enfermedad.

Por lo que implementar la detección de alteraciones eritrocitarias en frotis de sangre periférica otorga información rápida. Fácil y económica del diagnóstico y afectación sistémica en pacientes con preeclampsia.(13)

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Incidencia de alteraciones en frotis de sangre periférica y relación como predictor de morbilidad y lesión a órgano blanco en preeclampsia en el Hospital general de atizapan del 1 de Marzo al 31 de octubre 2019?

## JUSTIFICACION

La Hipertensión es una de las afecciones crónicas más comunes entre las mujeres y es una de las tres principales causas de mortalidad materna. A nivel nacional, la prevalencia de hipertensión es aproximadamente del 10% entre las mujeres en edad reproductiva de 18 a 44 años. Con una variación según la raza y la etnia, con una prevalencia del 19% entre las mujeres negras no hispanas, 9% entre las mujeres blancas no hispanas y 8% entre otras categorías raciales o étnicas. La hipertensión antes del embarazo se asocia con un mayor riesgo de complicaciones materno-fetales graves, que incluyen preeclampsia, desprendimiento de placenta, diabetes gestacional, parto prematuro, partos pequeños para la edad gestacional y mortalidad fetal. (15)

La hipertensión durante el embarazo se asocia a resistencia a la insulina, incluso en ausencia de diabetes o prediabetes. La hipertensión gestacional también puede aumentar los riesgos a largo plazo para la salud de las mujeres. La hipertensión gestacional y la preeclampsia duplican el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 dentro de los 17 años posparto. La Diabetes gestacional, la hipertensión y la preeclampsia-eclampsia pueden aumentar hasta 13 veces más riesgo de que una mujer desarrolle diabetes tipo 2 dentro de las dos décadas posteriores al parto.

La preeclampsia tiene un proceso fisiopatológico común que es la lesión del endotelio vascular, condicionante del desarrollo de microangiopatía trombotica-hemolítica que propicia alteración en órganos blanco. De los resultados obtenidos se infiere que la microangiopatía es el sustrato común de un grupo importante de pacientes que desarrollan preeclampsia–eclampsia por lo que contar con una prueba sencilla como el frotis de sangre periférica, se pretende predecir el impacto multiorganico que puedan tener las pacientes.

En el presente estudio se esperó conocer, predecir y prevenir el daño a órgano blanco en pacientes embarazadas, ya que las gestantes con alteraciones hipertensivas, están expuestas a desarrollar complicaciones con alta letalidad materna, como coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda, hemorragia cerebral y falla hepática, entre otras. (16)

Esta patología en nuestro hospital represento un porcentaje importante, con esta información se planea estructurar estrategias necesarias que disminuyan complicaciones a mediano y largo plazo, considerando que la mayoría de estas pacientes tendrán un nuevo embarazo en los siguientes años. De esa manera no se comprometerá su futuro obstétrico y su estado de salud. (18)

## **HIPÓTESIS**

Conocer las alteraciones en frotis de sangre periférica en pacientes con preeclampsia y su relación con daño orgánico en el Hospital general de atizapan de Marzo a Octubre del 2019.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la asociación entre alteración orgánica y los hallazgos morfológicos patológicos en frotis de sangre periférica de pacientes con síndrome preeclampsia-eclampsia en el hospital general de atizapan.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar los principales factores de riesgo en paciente con preeclampsia
- Identificar las alteraciones celulares en frotis de sangre periférica de las pacientes con preeclampsia.

## **METODO**

### **a. Diseño de Estudio**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, durante el periodo de marzo a octubre 2019, en el servicio de ginecología y obstetricia del hospital general de atizapan.

- Observacional: el investigador no realizara intervención sobre las variables en estudio únicamente se observó su comportamiento a lo largo del estudio
- Descriptivo: únicamente se describió las características de la población y los fenómenos de estudio.
- Transversal: se recolecto datos en un tiempo único, para describir la frecuencia y distribución de una enfermedad en una población determinada, mediante la prevalencia.



## b. Operacionalización de las variables

### 1. Variable Independiente

- Preeclampsia

### 2. Variable Dependiente

- Daño orgánico
- Cambios eritrocitarios

### Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
<b>Hipertensión gestacional</b>	PA $\geq$ 140/90 mmHg, en al menos 2 tomas en el mismo brazo, con un intervalo de 15 minutos entre ambas.	PA $\geq$ 140/90 mmHg, en al menos 2 tomas en el mismo brazo, con un intervalo de 15 minutos entre ambas.	Cifras tensionales	Cuantitativa.
<b>Preeclampsia sin datos de severidad</b>	HTA diagnosticada después de las 20 semanas de gestación y proteinuria $\geq$ 300mg/24 horas (parámetro no necesario de acuerdo a las actuales normas del ACOG), en una paciente previamente normotensa.	PA $\geq$ 140/90 mmHg y proteinuria $\geq$ 300mg/24 horas	Cifras tensionales y proteinuria.	Cuantitativas.
<b>Preeclampsia con datos de severidad</b>	Tensión Arterial mayor o igual a 140/90 después de la semana 20 con alguno de los	Tensión Arterial mayor o igual a 140/90 después de la semana 20 con alguno de los	Cifras tensionales y datos de laboratorio.	Cuantitativa

	<p>siguientes elementos 2.- Proteinuria presente: &gt;300mg en 24 horas (recolección de un día completo) o Índice Proteína/Creatinina &gt; 0.3, o 3.- Proteinuria ausente: aparición reciente de alguno de los siguientes elementos * Plaquetas menores a 100.000 * Creatinina mayor de 1.1 mg/dL (Insuficiencia renal) * Transaminasas elevadas a más del doble de su valor superior normal (GPT, GOT) * Edema pulmonar sin causa conocida * Síntomas cerebrales (cefalea) o visuales típicos (escotomas)</p>	<p>siguientes elementos 2.- Proteinuria presente: &gt;300mg en 24 horas (recolección de un día completo) o Índice Proteína/Creatinina &gt; 0.3, o 3.- Proteinuria ausente: aparición reciente de alguno de los siguientes elementos * Plaquetas menores a 100.000 * Creatinina mayor de 1.1 mg/dL (Insuficiencia renal) * Transaminasas elevadas a más del doble de su valor superior normal (GPT, GOT) * Edema pulmonar sin causa conocida * Síntomas cerebrales (cefalea) o visuales típicos (escotomas)</p>		
<b>Eclampsia</b>	<p>es la aparición de convulsiones o coma durante el embarazo en una mujer después de la vigésima semana de gestación, el parto o en las primeras horas del puerperio sin tener relación con afecciones neurológicas.</p>			

<b>Síndrome de Hellp</b>	Denominación en inglés (Hemólisis, Enzimas hepáticas elevadas y Plaquetas bajas) es una presentación particular de la preeclampsia severa			
<b>Frotis de sangre periférica</b>	Es un examen de sangre que da información acerca del número y forma de las células sanguíneas. A menudo se hace como parte de o con un conteo de sangre completo			
<b>Esquistocitos</b>	son fragmentos de eritrocitos producidos en la luz de los vasos sanguíneos	Conocidas como células en casco o fragmentos celulares, son fragmentos de eritrocitos y se asocia a daño de las células provocado por causas mecánicas. Sitio del cuerpo en donde se encuentra: sangre periférica.		cualitativas
<b>Semanas de Gestación</b>	Edad del embarazo expresado en semanas /días a partir de la fecha de última menstruación	Edad del embarazo a partir de la fecha de su última menstruación	Semanas/días	Cuantitativo
<b>Gestas</b>	Número total de embarazos	Número de embarazos que ha tenido en su vida	Número de gestas	Cuantitativa
<b>Daño orgánico</b>	Lesión de un órgano o tejido que se representa en un mal funcionamiento de grado variable	1.- renal: creatinina de más de 2.3 mg/dl o el IFG menos de 50 ml/hr 2.- hematología: plaquetas menos de 80,000/m <sup>3</sup> y leucos menos de 3500/m <sup>3</sup>	Presente o ausente	Cualitativa

		<p>3.- respiratoria: ventilación mecánica, edema agudo de pulmón y cianosis.</p> <p>4.- cardiaca: infusión de fármacos vasoactivos.</p> <p>5.- SNC: escala de Glasgow menos de 10, hemorragia cerebral.</p> <p>6.-Gastrointestinal: hemorragia macroscópica o íleo paralítico.</p> <p>7.- insuficiencia hepática: bilirrubinas totales: mayor de 1,4 mg/dl, AST o ALT mayor de 70UI/L, LDH mayor de 600 UI/L, hematoma o hemorragia hepática.</p>		
--	--	---	--	--

### c. Universo de Trabajo y Muestra

Pacientes embarazadas que ingresaron al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de Atizapán con alteraciones hipertensivas en el periodo de marzo a octubre 2019.

- Muestra no probabilística, secuencial, de cuota

#### 1. Criterios de inclusión

- Pacientes embarazadas que ingresaron al Servicio de Ginecología y Obstetricia con diagnóstico de Preeclampsia

#### 2. Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas que ingresaron al Servicio de Ginecología y Obstetricia sin alteraciones hipertensivas

### 3. Criterios de eliminación

- Pacientes embarazadas que ingresaron al Servicio de Ginecología y Obstetricia con alguna patología de base.
- Paciente que no cumplieron con los criterios bioquímicos ni clínicos para el diagnóstico de preclamsia.
- Paciente con signos clínicos y bioquímicos de sepsis
- Paciente con expediente clínico incompleto

#### **d. Instrumento de Investigación**

Hoja de recolección de datos. Anexo 1

#### **e. Desarrollo del Proyecto**

1.- En la unidad toco quirúrgica del hospital general de atizapan, se seleccionaron a las paciente embarazadas que ingresaron y fueron diagnosticada de preeclampsia.

2.- Se recabaron datos como edad, cifras tensionales, antecedentes de importancia y semanas de gestación.

3.- Se clasifico a las embarazadas dependiendo la alteración hipertensiva, cifras tensionales, clínica y alteraciones bioquímicas.

4.- Se complementó la información de la paciente con datos ginecológicos y obstétricos, requeridos en la hoja de recolección de datos

5.- Se tomó muestra de sangre para realizar el frotis de sangre periférica.

6.- El frotis de sangre periférica fue teñido con un colorante acido-básico, que permitió identificar a través de un microscopio convencional la morfología de los eritrocitos espiculados o células de Burr (esquistocitos), los eritrocitos fragmentados (equinocitos), así como la morfología y distribución de las plaquetas, que se encontraron adheridas o aglutinadas en forma anormal.

Se colocó una gota de sangre sobre un portaobjetos limpio, se realizó una extensión continua e ininterrumpida, se dejó secar, se realizó tinción del mismo con colorante de Wright.

La técnica preestablecida para la tinción de frotis de sangre periférica con colorante de Wright consiste en colocar el frotis seco sobre una rejilla o cubeta de tinción con la sangre hacia arriba, se cubre completamente el portaobjetos con colorante de Wright durante 5-8 minutos, posteriormente sin lavar el portaobjetos se aplica solución buffer cubriendo completamente la laminilla durante 8 a 12 minutos, se realiza lavado con agua a chorro, hasta que se torne de coloración rosada, se limpia el dorso del portaobjetos con una gasa o algodón humedecido con alcohol para limpiar el excedente de colorante, se deja secar, se observa al microscopio, con el objetivo de inmersión (aumento de 100x) en busca de alteraciones morfológicas de los hematíes, esquistocitos (hematíes fragmentados) o equinocitos (hematíes espiculados).

La visualización de alteraciones eritrocitarias se llevó a cabo por el investigador en conjunto con la QFB. Juana Inés Cortes Mendoza

7.- Se registró datos de morbilidad asociada a su ingreso y durante su estancia hospitalaria.

8.- Se registró todos los datos de acuerdo a la Hoja de recolección de datos (Anexo 1).

9.- Se tomó perfiles preeclámpicos para monitorización del daño orgánico.

### **LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO**

Pacientes embarazadas con alteraciones hipertensivas que ingresaron al Hospital General de Atizapán para resolución del embarazo en el periodo de 1 de marzo al 31 de octubre del 2019.

## **IMPLICACIONES ÉTICAS**

Se solicitara la aprobación del comité local de ética, el presente toma en consideración la declaración de Helsinki con su última enmienda en Corea del sur en el 2008, el código de Nuremberg, el reporte de Belmont, además de las instancias legales mexicanas: la constitución política de los estados unidos mexicanos, la ley general de salud y su reglamento en materia de investigación para la salud.

De acuerdo a los artículos 96, 100 y 102 de la Ley General de Salud, este estudio se cataloga como de riesgo nulo para las pacientes, ya que no involucra procedimientos que pongan en riesgo la vida del mismo.

En el código de bioética para el personal de Salud en México en el capítulo VII, que se refiere a la bioética en la investigación de salud específica en el capítulo 40 y se lee. “El beneficio de los pacientes y la comunidad se basa en el progreso de la ciencia de la salud que se fundamenta en la investigación. Participar en las investigaciones es una obligación moral del personal, fuente de su propio desarrollo”.

## **ORGANIZACIÓN**

Médicos de base del Servicio de Ginecología y Obstetricia adscritos al área de Unidad tocoquirúrgica del Hospital General de Atizapán a cargo del ingreso y atención en la resolución del embarazo de la paciente adolescente.

Personal de enfermería asignado al Servicio de Ginecología y Obstetricia en Urgencias y Unidad tocoquirúrgica para la toma de Médicos Residentes de la especialidad de Ginecología y Obstetricia.

El desarrollo de la investigación y recolección de la información correrá a cargo de la Residente de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia M.C. Danahe Gabriela Castañeda Patiño.

## **PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO**

### **-RECURSOS HUMANOS**

- Médico Residente Ginecología y Obstetricia 4to año como investigador responsable M.C. Danahe Gabriela Castañeda Patiño
- Director metodológico y Asesores en la elaboración del Protocolo “ALTERACIONES EN FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA COMO PREDICTOR DE MORBILIDAD EN PREECLAMPSIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE ATIZAPAN DEL 1 DE DICIEMBRE DEL 2019 AL 30 DE SEPTIEMBRE DEL 2020”
- Personal de enfermería del Hospital General de Atizapán

### **-RECURSOS MATERIALES**

- Hojas blancas bond.
- Sistema de cómputo. Programa Word y Excel
- Impresión y digitalización del material para la investigación

### **-FINANCIAMIENTO**



- El material y los gastos que se generen para la realización del presente protocolo correrán a cargo del investigador Residente de 4º año Ginecología y Obstetricia M.C. Danahe Gabriela Castañeda Patiño.

## RESULTADOS

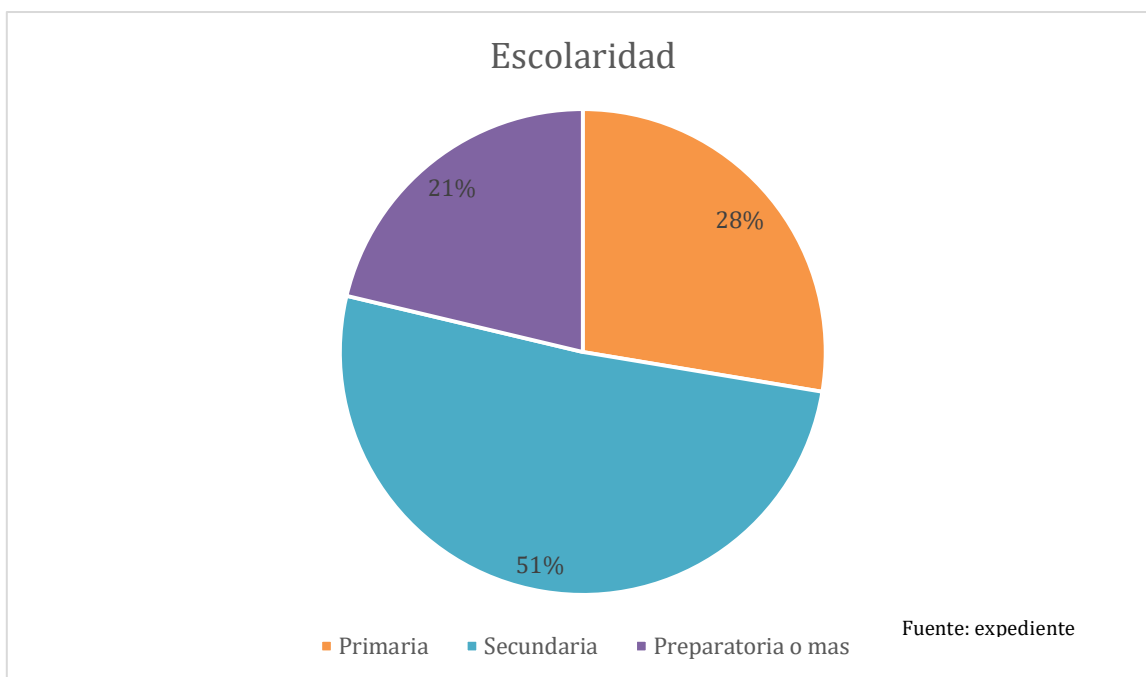
Mediante la metodología planeada se incluyó a 50 paciente con enfermedades hipertensivas asociadas al embarazo, de las cuales se excluyeron 1 por no contar con expediente completo y 2 por mala tecnica al realizar los frotis sanguíneos, con un total de 47 pacientes con criterios diagnósticos de preeclampsia.

Durante el periodo de estado de: 1 de diciembre del 2019 al 30 de septiembre del 2020 se registraron un total de nacimientos de 932 En el hospital general de atizapan encontrando una incidencia de 47 con diagnóstico de preeclampsia que correspondería al 4.9%.

### Características sociales y demográficas:

- **Escolaridad**

El nivel de escolaridad que presentaron fue primaria 27.6% (n=13) secundaria 51.06% (n=24) y preparatoria en un 21.27% (n=10)



Grafica 1. Escolaridad con mayor incidencia de paciente con preeclampsia en el "Hospital General de atizapan"

Escolaridad	
Primaria	27.6%
Secundaria	51.06%
Preparatoria mas	21.27%

Tabla 1. Escolaridad con mayor incidencia en paciente con preeclampsia en el "Hospital General de atizapan"

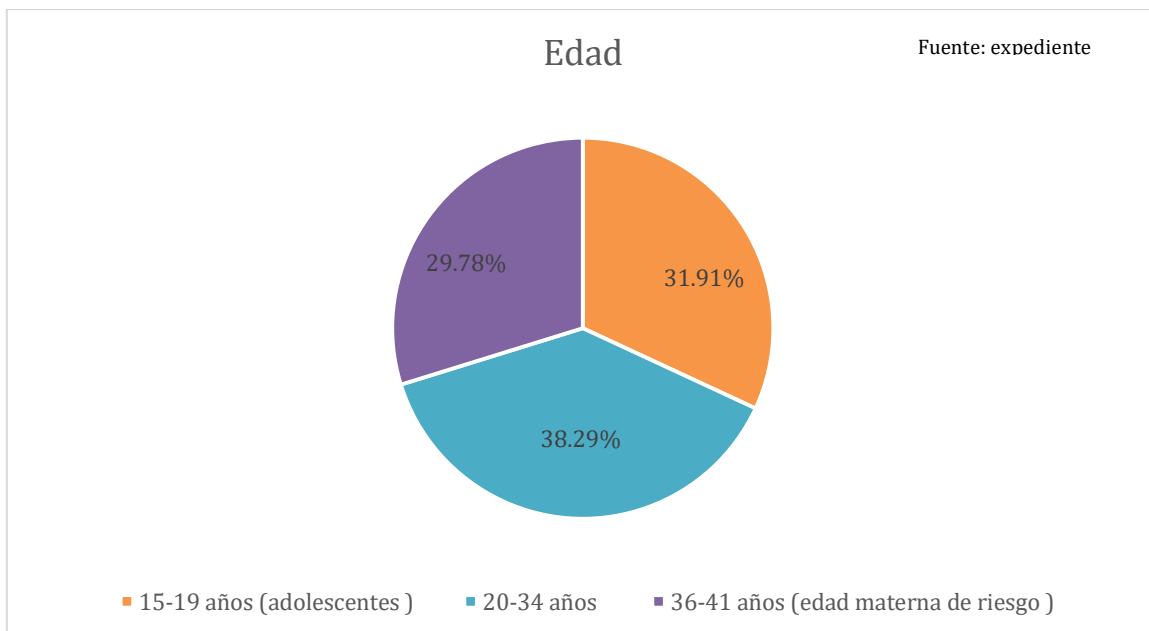
- **Edad**

La edad de las pacientes del estudio se presentó entre 15 y 41 años de edad con una media de 25.4 años, mediana de 25 y moda de 17.

Encontrando una mayor incidencia en el grupo de 15 a 19 años de edad correspondientes al 31.91% (n= 15) seguido el grupo entre 20 y 35 años de edad con un 38.29% (n= 18) y del 36 a 41 años catalogado como edad materna de riesgo (n=14) 29.78%.

Edad	
15-19 años (adolescentes)	31.91%
20-35 años	38.29%
36- 41 años (edad materna de riesgo )	29.78%

Tabla 2. Distribución por grupo de edades de paciente con preeclampsia en el "Hospital General de atizapan"



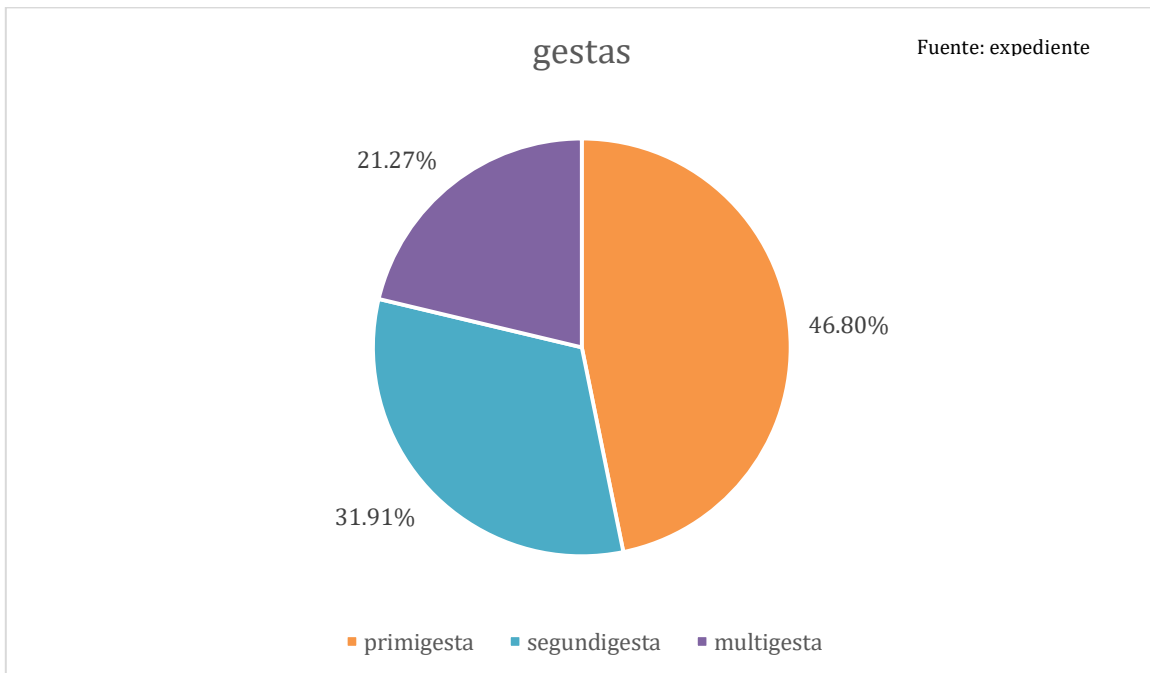
Gráfica 2. Distribución por grupo de edades de paciente con preeclampsia en el "Hospital General de atizapan"

- **Gestas**

El 46.80% (n=22) Primigesta, con su segundo embarazo 31.91% (n=15) el tercer embarazo o más del 21.27% (n=10)

<b>Gestas</b>	
<b>Primigesta</b>	46.80%
<b>Segundigesta</b>	31.91%
<b>Multigesta</b>	21.27%

Tabla 3. Porcentaje de gestas en paciente con preeclampsia en el "Hospital General de atizapan"



Grafica 3. Porcentaje de gestas en paciente con preeclampsia en el "Hospital General de atizapan"

### **Antecedente de preeclampsia**

De las pacientes segundigesta o multigestas un total de 25 pacientes, tuvieron antecedentes personales de preeclampsia (n=18) el 72 %, y (n=30) 63% antecedentes familiares de preeclampsia.

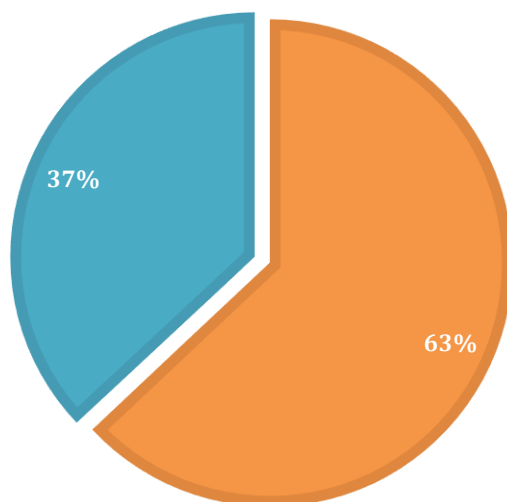
<b>Antecedente de preeclampsia</b>	
<b>Antecedente personales de preeclampsia</b>	72%
<b>Familiar de primer grado con preeclampsia</b>	63%

Tabla 4. Antecedentes de importancia en paciente con preeclampsia en el "Hospital General de atizapan" del

## ANTECEDENTES FAMILIARES DE PREECLAMPSIA

■ CON ANT ■ SIN ANT

Fuente: expediente

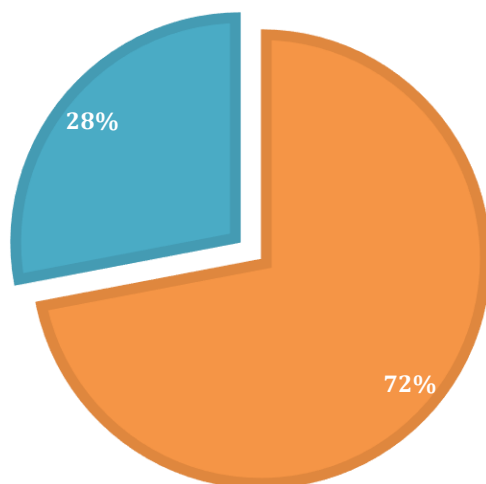


Grafica 4. Antecedentes familiares de preeclampsia en el "Hospital General de atizapan"

## ANTECEDENTES PERSONALES DE PREECLAMPSIA

■ CON ANT ■ SIN ANT

Fuente: expediente



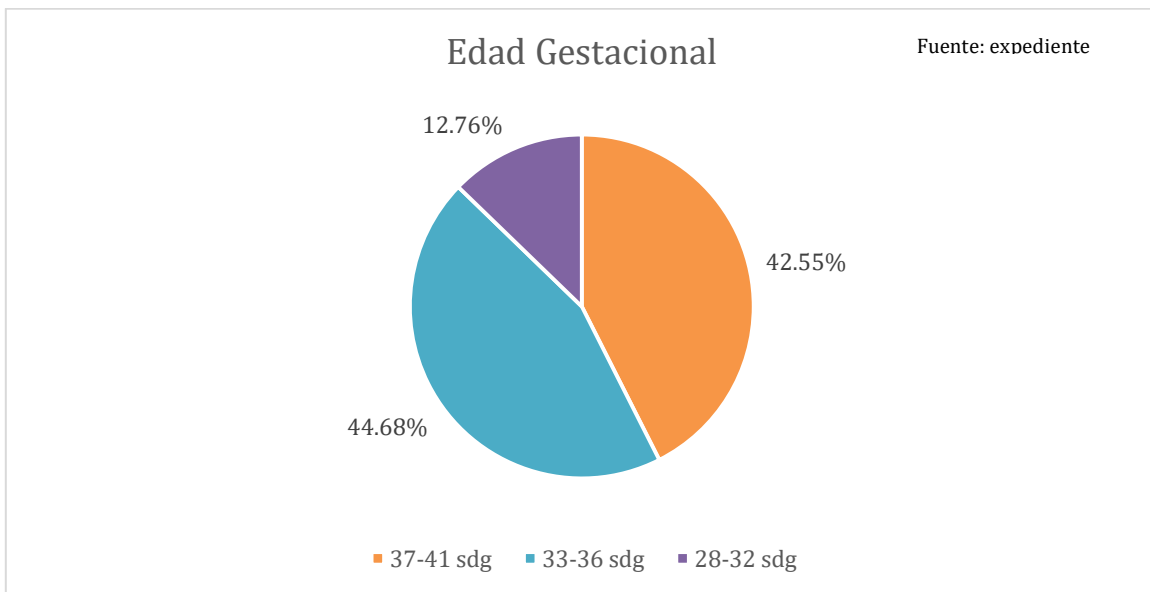
Grafica 5. Antecedentes personales de preeclampsia en el "Hospital General de atizapan"

- **Edad gestacional**

La edad gestacional a la cual se interrumpió el embarazo por alguna alteración hipertensiva fueron las siguientes, el principal grupo se encontró en paciente entre 37 y 41 sdg estando representando en un 42.55% (n=20) seguido del grupo entre las 33 a 36 sdg en un 44.68% (n=21) y entre las 28 y 32 sdg un 12.76% (n=6)

Edad gestacional	
<b>37-41 sdg.</b>	42.55%
<b>33-36 sdg.</b>	44.68%
<b>28-32 sdg.</b>	12.76 %

Tabla 5. Edad gestacional a la cual se interrumpió el embarazo secundario a preeclampsia en paciente con preeclampsia en el "Hospital General de atizapan"



Gráfica 6. Edad gestacional a la cual se interrumpió el embarazo secundario a preeclampsia en paciente con preeclampsia en el "Hospital General de atizapan"

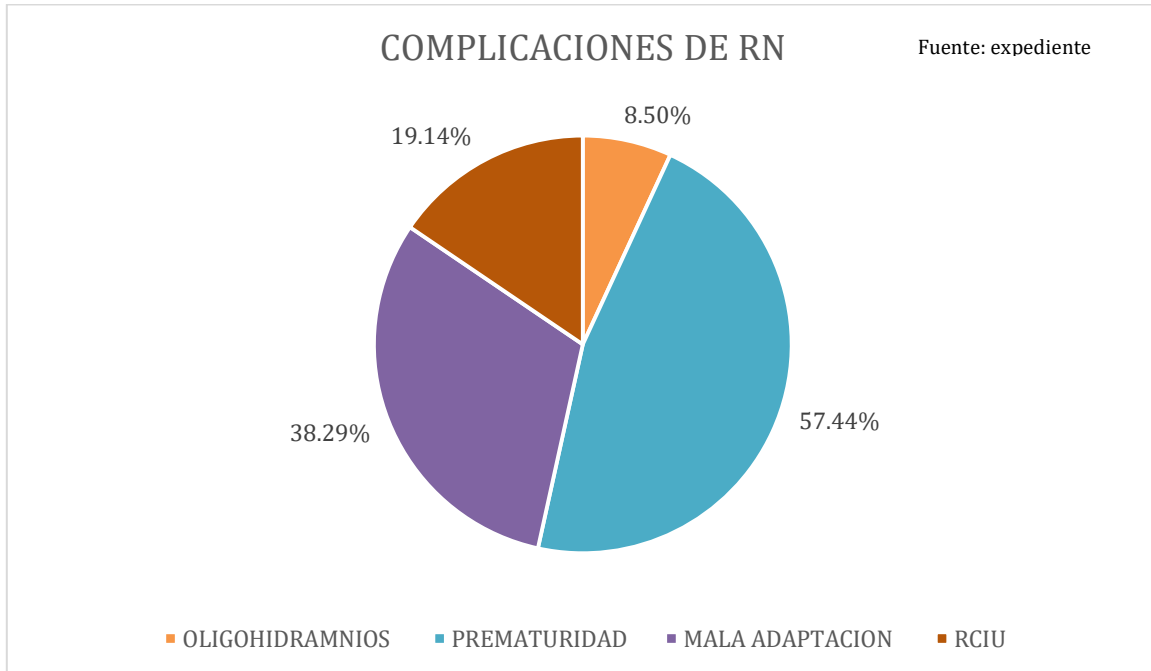
- **Alteraciones fetales y del recién nacido**

Las principales complicaciones fetales fueron oligohidramnios 8.5% (n=4), prematuridad (n=27) 57.44%, alteraciones en la adaptación del recién nacido (n=18) 38.29% y RCIU (n=9) 19.14%

Alteraciones fetales y del recién nacido	
<b>Oligohidramnios</b>	8.5%
<b>Prematuridad</b>	57.44%
<b>Alteración adaptación de RN</b>	38.29%

**RCIU****19.14%**

Tabla 6. Principales alteraciones fetales y del recién nacido secundario a preeclampsia en paciente con preeclampsia en el "Hospital General de atizapan"



Grafica 7. Edad gestacional a la cual se interrumpió el embarazo secundario a preeclampsia en paciente con preeclampsia en el "Hospital General de atizapan"

	<b>Mayor Incidencia</b>	<b>Menor Incidencia</b>
<b>Gestas</b>	Primigesta: 46.80%	Multigesta : 21.27%
<b>Semanas de gestación</b>	33-36sdg:44.68%	28-32 Sdg : 12.7%
<b>Complicaciones fetales</b>	Prematuridad: 57.44%	Oligohidramnios: 8.5%

Tabla 7. Tabla comparativa entre mayor y menos incidencia de gestas, edad gestacional a la cual se interrumpió el embarazo y complicaciones fetales y del recién nacido secundario a preeclampsia en paciente con preeclampsia en el "Hospital General"

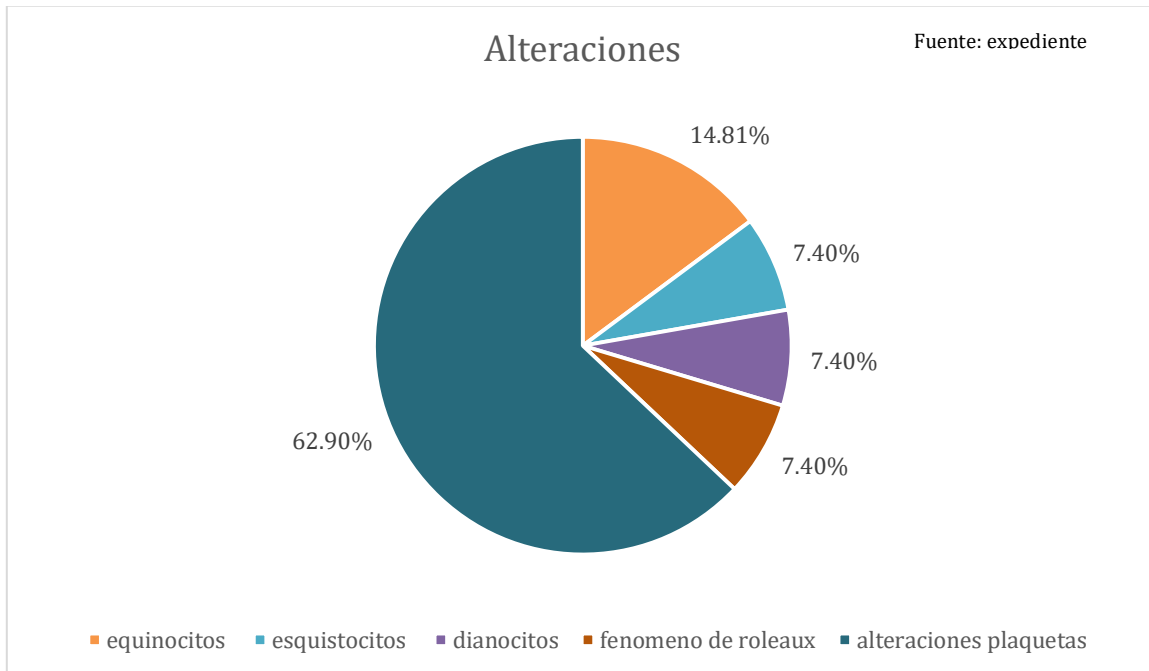
### **Tipos y cambios morfológicos eritrocitarios encontrados en pacientes con preeclampsia**

Alteraciones en frotis de sangre periférica: equinocitos (n: 4) 14.81%, esquistocitos (n: 2) 7.4%, dianocitos (n: 2) 7.4 %fenómeno de roleaux(n: 2) 7.4%, alteraciones plaquetarias (n: 17) 62.9 %.

<b>Alteraciones</b>	
<b>Equinocitos</b>	14.81%
<b>Esquistocitos</b>	7.4%
<b>Dianocitos</b>	7.4%
<b>Fenómeno de roleaux</b>	7.4%

<b>Alteraciones de plaquetas</b>	<b>62.9 %</b>
----------------------------------	---------------

Tabla 8. Principales alteraciones en frotis de sangre periférica en pacientes con preeclampsia en paciente con preeclampsia en el "Hospital General de atizapan"



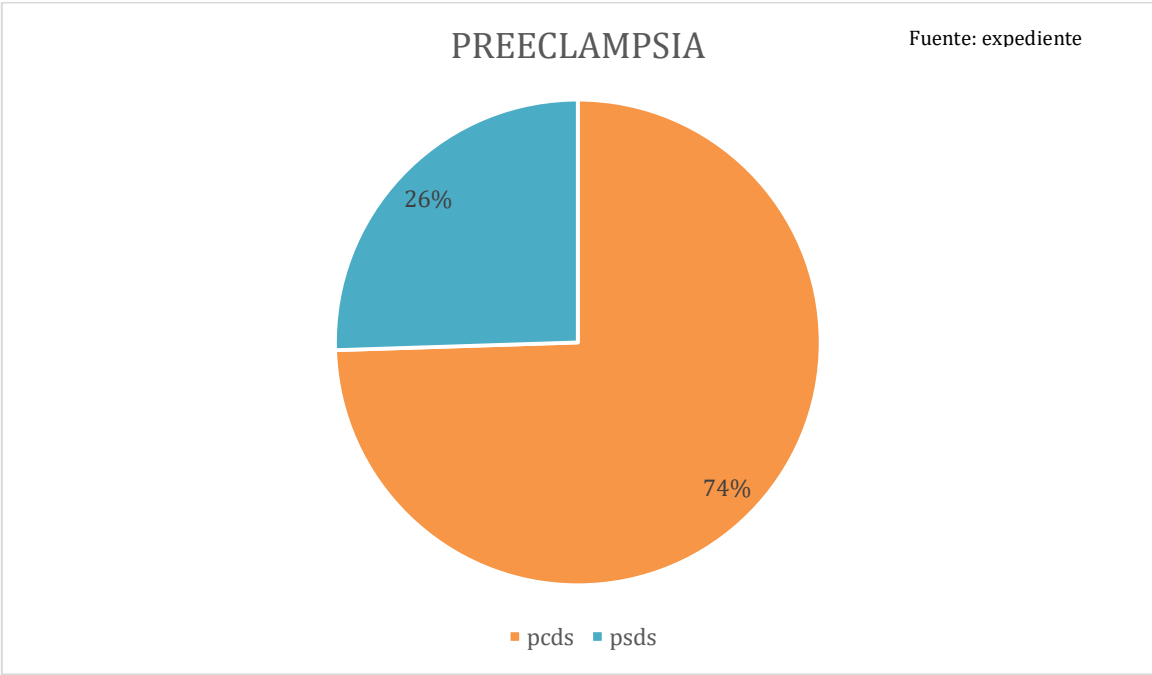
Grafica 8. Principales alteraciones en frotis de sangre periférica en pacientes con preeclampsia en paciente con preeclampsia en el "Hospital General de atizapan"

Preeclampsia con datos de severidad (n=35) 74.46% y Preeclampsia sin datos de severidad (n=12) 25,5%.

<b>Alteraciones hipertensivas</b>	
<b>Preeclampsia con datos de severidad</b>	<b>74.46%</b>
<b>Preeclampsia sin datos de severidad</b>	<b>25,5%</b>

Tabla 9. Pacientes diagnosticadas con preeclampsia con y sin datos de severidad en el "Hospital General de atizapan"



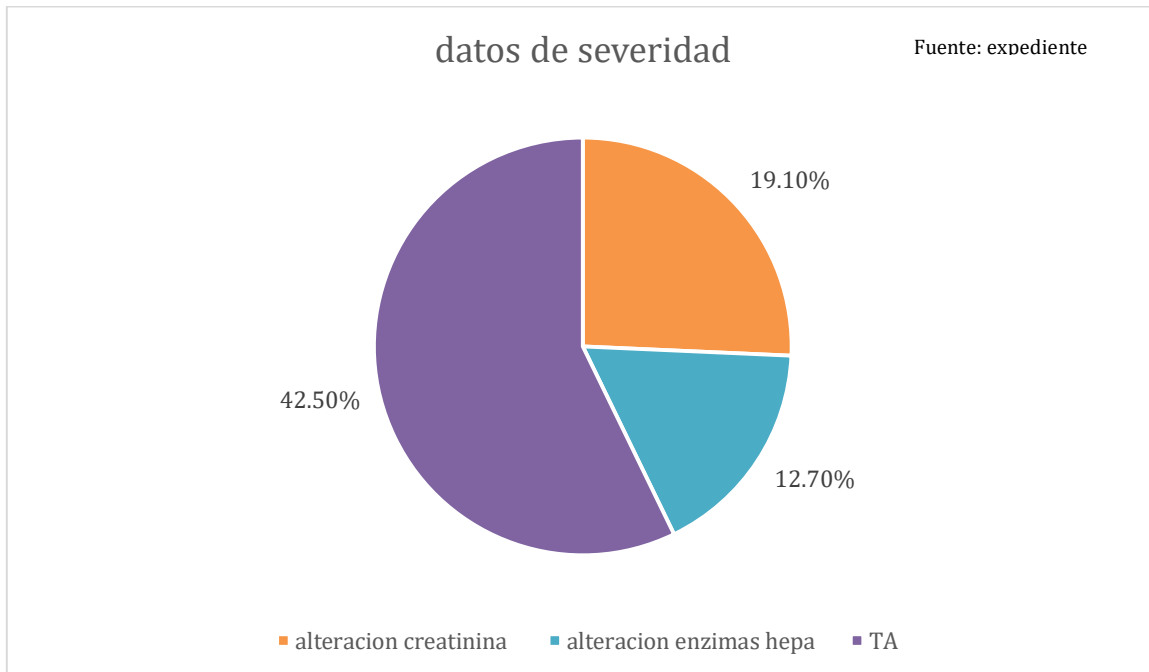


Grafica 9. Pacientes diagnosticadas con preeclamsia con y sin datos de severidad en el "Hospital General de atizapan"

Alteración en creatinina (n=9) 19.1%, enzimas hepáticas alteradas (n=6) 12.7 %, alteraciones hipertensivas TA 160/110mmhg (n=20) 42.5%

<b>Dato de severidad</b>	
<b>alteración en creatinina</b>	19.1%
<b>Enzimas hepáticas alteradas</b>	12.7%
<b>Alteraciones hipertensivas</b>	42.5%

Tabla 10. Porcentaje de datos de severidad en preeclamsia en el "Hospital General de atizapan"

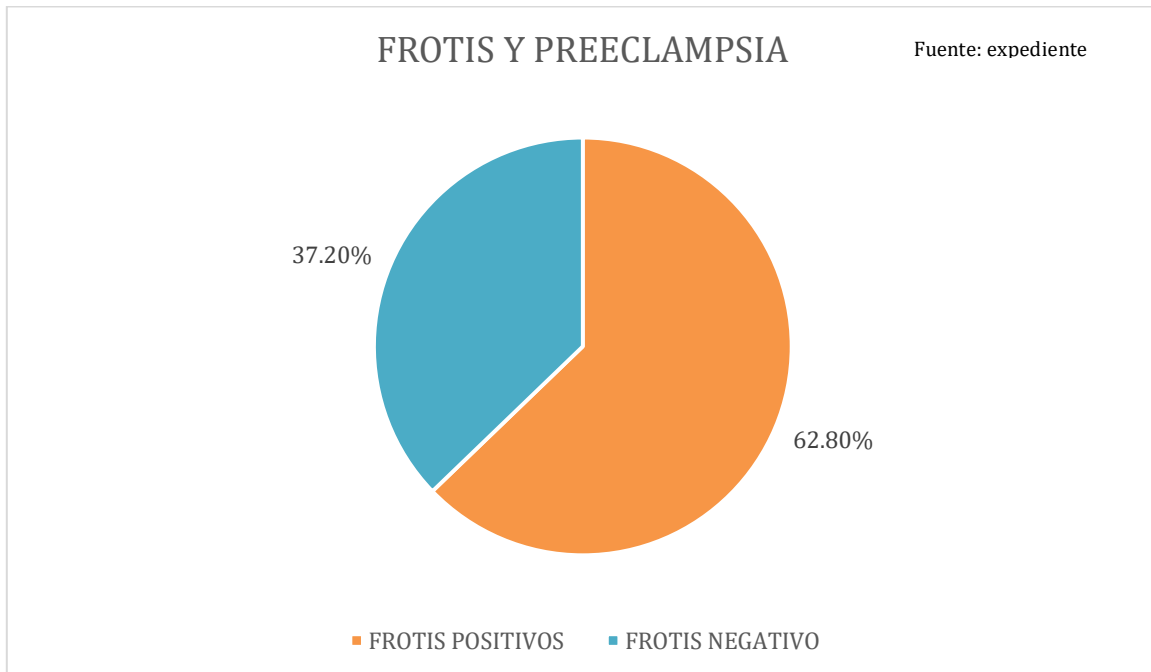


Grafica 10. Porcentaje de datos de severidad en preeclampsia en el "Hospital General de atizapan"

Preeclampsia con datos de severidad y alteración frotis (n=22) 62.8%, preeclampsia con datos de severidad y frotis normal: (n=13) 37.2%, preeclampsia sin datos de severidad y alteración frotis (n=5) 10.63% y preeclampsia sin datos de severidad y frotis normal (n=7) 14.89%.

<b>PCDS mas frotis positivo</b>	62.8%
<b>PCDS mas frotis negativo</b>	37.2%
<b>PSDS mas frotis positivo</b>	10.63%
<b>PSDS mas frotis negativo</b>	14.89%

Tabla 11. Preeclampsia con y sin datos de severidad más alteraciones en frotis de sangre periférica en el "Hospital General de atizapan"



Grafica 11. Preeclampsia con y sin datos de severidad más alteraciones en frotis de sangre periférica en el "Hospital General de atizapan"

Con los datos anterior se sacó el RR de las pacientes para tener daño endotelial y así predisponer a patologías metabólicas como síndrome anti fosfolípido, diabetes e hipertensión a los 5 años, siendo RR de 1.4 cuando se presenta frotis positivo y alteración de enzimas hepáticas, siendo menor y poco significativo para alteraciones de creatinina con un RR de .79 y .904 para cifras tensionales arriba de 160/110 mmhg.

## DISCUSIÓN

La preeclampsia es un síndrome específico del embarazo que de acuerdo a la organización mundial de la salud, complica del 2 al 8 % de los embarazo cifras que varían dependiendo de las características de cada población. (22)

En Mexico según la secretaria de salud, la preeclampsia se presenta en el 3 al 10% de los embarazos, cifra que coincide con el presente estudio realizado en el hospital general de atizapan.

En el presente estudio se analizaron algunas de las principales características sociodemográfica y obstétricas que se relacionan con el desarrollo de la preeclampsia.

El primero de ellos fue la edad la cual se convierte en un factor de riesgo para la preeclampsia-eclampsia cuando se presenta el embarazo en sus extremos de riesgo, la adolescencia y la edad materna avanzada. Se encontró con un 31.91% paciente adolescente ( 15-19 años) y 29.78% edad materna avanzada (36-41 años ) con un 29.78% siendo esto dos grupo los de mayor riesgo, similar al estudio realizado por Suárez González y otros, informando que el subtotal de edades extremas en la muestra fue de 58,0 % con 105 mujeres; hubo un predominio de la avanzada edad materna como factor de riesgo con 69 casos , y el antecedente de preeclampsia anterior en 54 (29,8 %) aspecto que coincide con los resultados de este estudio. Por su parte, Diego Caballero y otros observaron que la preeclampsia predominó en las menores de 19 años con el 22,5 % de los casos. En nuestro estudio se observó un prevalencia significativa en estos dos grupos. (23)

Se plantea que esta enfermedad puede afectar a mujeres mayores de 35 años debido a los daños crónicos del sistema vascular que sufre desgastes, con la consecuente esclerosis de los vasos, lo cual afecta el aporte sanguíneo adecuado durante el embarazo y se establece una insuficiencia circulatoria, que produce isquemia útero-placentaria. Por otra parte, en las adolescentes el músculo uterino ofrece mayor resistencia y existe una deficiente adaptación del árbol vascular a las necesidades que impone la gestación.

La paridad nula o primiparidad fue un factor de riesgo significativo ya que se vio que en que el 46.80% fueron primigestas, el 31.91% segundigesta, de las cuales un 72% ya había presentado esta patología en embarazos previos, y un 40% afirmaron tener un familiar de primer grado con antecedente de preeclampsia, resultados parecidos a los expuesto por García Mirás y otros en La Habana, el factor de riesgo que se asoció con más frecuencia a la PE fue la nuliparidad de los casos (82,5 %). Para Jasovic-Siveska y otros notificaron que hasta el 85 % de los casos de preeclampsia ocurren en pacientes nulíparas, siendo de 6 a 8 veces más susceptibles que las múltiparas. Para estos autores, durante el primer embarazo se inicia una reacción inmunológica aberrante en la primera exposición a antígenos paternos y fetales extraños a la placenta, que contribuye a este trastorno.

Para Sibai, la explicación de la nuliparidad y la multiparidad con embarazos de nuevo cónyuge en el desarrollo de la preeclampsia se sustenta en varias teorías, desde la isquemia placentaria con disfunción endotelial, las lipoproteínas de muy baja densidad como actividad que previene toxicidad, hasta la adaptación inmunitaria deficiente y la impronta genética; estas dos últimas son las que pudieran explicar el desarrollo de la enfermedad en este tipo de pacientes que en su primer embarazo son homocigóticas para un gen relativamente común susceptible.

En cuanto a las complicaciones fetales se encontró que el 57.44% fueron recién nacidos prematuros (36 a 28 sdg ) de los cuales el 8.5% presentaron oligohidramnios el 38.29 % mala adaptación y el 19.14% RCIU, resultados parecidos a los realizados en el centro médico "la raza", por cada 100 nacimientos fallecen cinco niños en la etapa perinatal y otros cinco son mortinatos; tres de los que fallecen en las primeras 24 horas es por inmadurez extrema y asfixia perinatal y los otro dos, que mueren después de las primeras 24 horas, es por inmadurez prematuridad, por el síndrome de dificultad respiratoria, por deficiencia del factor surfactante o por hemorragia peri-intraventricular: la preeclampsia-eclampsia es responsable en dos de cada tres de los niños fallecidos en la etapa prenatal temprana.<sup>13</sup> Por otra parte, la revisión hecha en 500 mortinatos mostró que 156 (31%) eran inmaduros, 228 (46%) prematuros y 116 (23%) niños de término: de éstos, 114 se clasificaron en el rubro de interrupción de la circulación materno-fetal y dos fueron malformados graves. (24)

En cuanto a las principales alteraciones maternas por la preeclampsia se encontró un daño endotelial lo cual desencadena una inflamación a múltiples niveles muy compleja causando daño vascular, renal y hepático por solo mencionar algunos, el cual puede ser permanente o reversible dado el caso de severidad y condiciones de la paciente.

En cuanto a las alteraciones hepáticas las primeras publicaciones sobre afecciones hepáticas fueron descritas por Virchow en el año de 1856, quien encontró en la autopsia de mujeres con preeclampsia, eclampsia zonas de necrosis, hematomas al nivel hepático. No fue sino hasta el año de 1960 que Pritchard y colaboradores, describieron que la elevación de las enzimas hepáticas más el dolor de intensidad moderada a severa localizada en hipocondrio derecho era un signo sugestivo de hematoma hepático, se ha propuesto que esto se deba a disminución del flujo hepático en ciertas regiones de este lo que provocaría micro infartos.

De igual manera otra alteración es la presencia de las lesiones clásicas de la preeclampsia, como lo es la glomeruloendoteliosis, incrementa el riesgo de necrosis tubular aguda, provocando disminución de la tasa de filtración glomerular, elevación de compuestos nitrogenados y trastornos del equilibrio ácido-base.

El embarazo puede considerarse indudablemente como una ventana para el futuro de la salud femenina. Las mujeres con hipertensión durante el embarazo tienen a menudo un perfil de riesgo cardiovascular desfavorable poco después del embarazo. A los 2 años después del parto, 30% de las mujeres que tuvieron preeclampsia al término tenían hipertensión y el 25% tenían síndrome metabólico. El embarazo posiblemente podría estimular el desarrollo de un síndrome metabólico, que luego predispone a disfunción endotelial. La ocurrencia de hipertensión gestacional o diabetes gestacional puede resurgir más tarde en la vida como hipertensión o diabetes tipo 2. Por otra parte, el embarazo desenmascara temporalmente una enfermedad subclínica que volverá más adelante en la vida. Las mujeres con antecedentes de preeclampsia tienen un mayor riesgo de microalbuminuria, con una prevalencia similar a la de los pacientes con diabetes tipo 1. Varios estudios revelaron que existe por parte del equipo de salud un conocimiento limitado de la asociación entre los trastornos hipertensivos en el

embarazo y el riesgo de enfermedad cardiovascular, y sólo pocos profesionales ofrecen asesoramiento de riesgo cardiovascular después del parto. En sus guías de 2011 para la prevención de enfermedad cardiovascular en las mujeres, la American Heart Association considera que ya sea una historia previa de diabetes gestacional o de preeclampsia son factores de riesgo importantes. Esa asociación aconseja un seguimiento anual de la presión arterial, perfil lipídico y glucosa en sangre para la mujer que tuvo hipertensión en el embarazo. Sin embargo, aún no es claro si esas intervenciones son capaces de disminuir dicho riesgo. (25)

## CONCLUSIONES

La búsqueda de factores de riesgo basados en los antecedentes personales y ginecoobstetricos de las pacientes embarazadas en las primeras consultas prenatales nos ayudaran a detectar de manera temprana a más del 50% de las paciente con alto riesgo de desarrollar preeclampsia, y de igual manera llevar un seguimiento adecuado de las pacientes con antecedentes de esta patología.

La microangiopatía es el sustrato común de un grupo importante de pacientes que desarrollan preeclampsia-eclampsia por lo que contar con una prueba sencilla como es el frotis de sangre periférica, permite predecir el impacto multiorgánico que puedan tener estas pacientes. Nuestros resultados muestran que la repercusión más evidente es a nivel hematológico, hepático y renal, así como también a nivel perinatal como se muestra en el cuadro de resultados. La presente comunicación tiene sus limitaciones, porque se trata de un estudio piloto de diseño transversal, no tenemos seguimiento de las pacientes, por lo que proponemos que este estudio debe continuarse a través de una cohorte, pero creemos que es altamente significativo el hecho de encontrar que es 34 veces más probable que una paciente con preeclampsia-eclampsia desarrolle alguna alteración orgánica cuando el frotis de sangre periférica es positivo, mostrando diferencias importantes al comparar cada grupo en variables hematológicas-renales y repercusión perinatal reflejada en el peso de los productos.

Los principales factores de riesgo asociados a preeclampsia encontrados en este estudio fueron los extremos de la vida, adolescentes y edad materna de riesgo, representando el 31.91% y 29.78 % respectivamente. Siendo importante indagar en los antecedentes personales de preeclampsia representando el 72% de las pacientes y familiares de primer grado con preeclampsia en un 40.42% de las pacientes.

Así poder disminuir las posibles complicaciones fetales como lo son prematuridad en nuestro estudio el de mayor incidencia con un 57.44%, seguido de alteraciones en la adaptación del recién nacido con un 38.29%, posteriormente restricción del



crecimiento intrauterino en un 19.14% y oligohidramnios en un 8.5%. Demostrando así que la preeclampsia no solo causa alteraciones a corto y largo plazo en entorno materno sino también fetal.

Se observó de igual manera como hallazgo en los frotis de sangre periférica en un 80.95% alteraciones y 28.57% fueron normales, de estos el 27.65% fueron positivos en paciente con preeclampsia con datos de severidad y 10.63% en preeclampsia sin datos de severidad, demostrando que cuando se presentan datos de severidad aumenta el riesgo de daño endotelial y lesión a órgano blanco.

Encontrando que el esquistocitos se encontraron en un 14.8% , que son eritrocitos dañados que aparecen en la anemia hemolítica microangiopática, la Preeclampsia y Eclampsia origina microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular, y este puede ser el detonador principal de la coagulación intravascular diseminada conduciendo hacia la disfunción multiorgánico y mortalidad materna.

El fenómeno de rouleaux en un 10.6 %, recordando que este indica el agrupamiento de los eritrocitos en forma de pilas de monedas, esto se produce por hiperproteinemia e hiperviscosidad y en estados inflamatorios, lo cual podría ser secundario a la preeclampsia.

De los cuales el de mayor incidencia con un 36.17 % fueron aglutinación plaquetaria y alteraciones de estas, ya que el depósito de plaquetas y fibrina es la causa más frecuente de lesión del endotelio microvascular, llevando a “Anemia Hemolítica Trombótica Microangiopática” causando nuevamente daño a órgano blanco.

En cuanto a rublo de preeclampsia con datos de severidad, el dato que más predominó fueron alteraciones hipertensivas (160/110 mmHg) en un 42.5%, seguido de alteraciones en creatinina (mayor a 1.1) en un 19.2% y por último enzimas hepáticas al doble en un 12.7%, este último siendo de mayor importancia ya que con un RR de 1.4 para daño endotelial y lesión a órgano blanco a corto y largo plazo, siendo un indicador importante y que se debe prestar atención para seguimiento de estas paciente.

Todo ello aunado a los factores de riesgo que se agregan edad del embarazo, primigestas, antecédete de preeclampsia o familiares de primer grado con antecedentes de preeclampsia, obesidad o tabaquismo aumenta considerable el riesgo de complicar este y futuros embarazos, con un riesgo muy alto de comorbilidades.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda reforzar la importancia de una adecuada historia clínica, permitiéndonos obtener el mayor número de antecedentes personales y obstétricos desde el primer nivel de atención médica, identificando así a las pacientes con alto riesgo de preeclampsia.

Deberán llevarse a cabo la capacitación de médicos generales y obstetras en cuanto al diagnóstico oportuno de preeclampsia, unificando los criterios diagnósticos de acuerdo a las guías internacionales, esperando así una intervención oportuna en la evolución clínica de la enfermedad.

Se recomienda el desarrollo de más estudios enfocados en la asociación de alteraciones morfológicas eritrocitarias en frotis de sangre periférica de pacientes con preeclampsia, ya que los datos obtenidos en el presente estudio demuestran que es una herramienta práctica, fácil y económica, incluso antes del desarrollo de signos clínicos o bioquímicos de dicha enfermedad así como de daños orgánico secundario, disminuyendo la morbilidad presente en este grupo de pacientes así como los costos asociados a los días de estancia UCI y morbimortalidad posterior.

De igual manera se recomienda realizar un seguimiento adecuado de las pacientes con antecedentes de preeclampsia, al terminar el puerperio y hasta los 5 años, monitorizando su estado de salud y planeación adecuado e ideal de futuros embarazo, para así disminuir el impacto a largo plazo de esta patología.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Pacheco R. **Introduction to the Preeclampsia Symposium Introducción al Simposio sobre Preeclampsia.** Rev Peru Ginecol Obstet FACOG. 2017;63,
- 2.- Barreto P, et al. **Preeclampsia y eclampsia en pacientes atendidas en el área de emergencia del Hospital Verdi Cevallos Balda.** Ecuador, Vol. 4, núm.3., jul, 2018, pp. 278-29.
- 3.- **Alteraciones bioquímicas y celulares para preeclampsia en mujeres embarazadas que asisten al Hospital General Dr. Raymundo Abarca Alarcón,** Guerrero, México, Revista iberoamericana de ciencias de la salud, Vol. 7, Núm. 14, Julio - Diciembre 2018.
- 4.- Lapidus A, et al. **"Estados hipertensivos y embarazo"**, Consenso de Obstetricia FASGO 2017.
- 5.- Gómez B, et al. **Frotis de sangre periférica y alteración orgánica en la preeclampsia-eclampsia.** Cir Ciruj 2000; 68: 159-163
- 6.- Ortiz R, et al. **Hipertensión/ preeclampsia postparto, Recomendaciones de manejo según escenarios clínicos, seguridad en la lactancia materna, una revisión de la literatura.** REV CHIL OBSTET GINECOL 2017; 82(2).
- 7.- Hernández G. **Preeclampsia posparto.** Rev Hosp Jua Mex 2012; 79(3):174-175.
- 8.- González P, et al. **Preeclampsia, eclampsia y HELLP.** Instituto Nacional de Perinatología, Revista Mexicana de Anestesiología, Vol. 38. Supl. 1 Abril-Junio 2015 pp S118-S120
- 9.- Sánchez E, et al. **Estado actual de la preeclampsia en México: de lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares.** Hospital de Ginecología

Número 4. IMSS. Revista de Investigación Clínica Vol. 62, Núm. 3 Mayo-Junio, 2010 pp 252-260

10.- Freyermuth G, et al. **Determinantes sociales en la Mortalidad Materna en México Social factors of mother mortality in Mexico**. REVISTA CONAMED. VOL. 21 NÚM 1 // ENERO-MARZO 2016 // pp 25-32.

11.- Gary F, et al. **Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia**. Am J Obstet Gynecol. October 15, 1985

12.- Carrillo R, et al. **Anemia hemolítica microangiopática no inmune en preeclampsia-eclampsia**. Rev Invest Med Sur Mex, Enero-Marzo 2015; 22 (1): 42-43.

13.- Gómez E, et al. **Frotis de sangre periférica y alteración orgánica en la preeclampsia-eclampsia**. Hospital de Ginecología y Obstetricia DIF. Estado de México julio-agosto 2000. Volumen 68, No. 4,

14.- Briones JC, et al. **Presencia del equinocito en el síndrome de preeclampsia-eclampsia Manifestación subclínica del síndrome** Academia Mexicana de Cirugía Cir Ciruj 2003; 71: 455-45.

15.- Guzmán W, et al. **Factores asociados con hipertensión gestacional y preeclampsia**. Ginecol Obstet Mex 2012;80(7):461-466.

16.- Curiel MA, et al. **Factores relacionados con el desarrollo de preeclampsia. Revisión de la bibliografía**. Unidad de Cuidados Intensivos Maternales. Hospital Materno Infantil. Málaga. España. Clin Invest Gin Obst. 2008;35(3):87-97

17.- Jaimey M, John T, MD. **Preeclampsia Short-term and Long-term Implications**. Obstet Gynecol Clin N Am 42 (2015) 299–31.

18.- **Hypertension in Pregnancy**. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnanc VOL. 122, NO. 5, November 2013

- 19.- Triunfo S, et al. **Association of first-trimester angiogenic factors with placental histological findings in late-onset preeclampsia.**
- 20.- Palacio FJ, et al. **Anestesia en la preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP.** Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario “La Paz”. Madrid.
- 21.- Rodríguez M, et al. **Preeclampsia: mediadores moleculares del daño placentario.** Rev chil Obstet Ginecol 2012; 77(1): 72 – 78
- 22.- Valdes M, Hernández J, Association of first-trimester angiogenic factors with placental histological findings in late-onset preeclampsia. Revista Cubana de Medicina Militar 2014;43(3):307-316
- 23.- Morgan F, Calderón S, Martínez J, González A, Quevedo E. **Factores de riesgo asociados con preeclampsia: estudio de casos y controles.** Ginecol Obstet Mex 2010; 78(3):153-159
- 24.- Gómez M, Danglot C. **El neonato de madre con preeclampsia-eclampsia.** Revista de pediatría 2006; 73(2):82-88.
- 25.- Cruz J, Hernández P, Yanes M, Isla A. **Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque inmunoendocrino.** Parte I. Rev Cubana Med Gen Integr 2007; 23(4).



## ANEXOS

### Anexo 1. Hoja de recolección de datos

HOSPITAL GENERAL ATIZAPÁN

División de Ginecología y Obstetricia

Protocolo de Investigación

“ALTERACIONES EN FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTE CON PREECLAMPSIA , COMO PREDICTOR DE MORBILIDAD Y DAÑO A ORGANO BLANCO EN EL HOSPITAL GENERAL DE ATIZAPAN DEL 1 DE MARZO AL 31 DE OCTUBRE 2019”

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha Ingreso:	Número de Expediente:
Nombre de la paciente:	
Edad:	cifras tensionales a su ingreso:
Cifras tensionales en UTQX:	
Medicamentos administrados:	
Clasificación:	
Antecedentes Ginecobstétricos:	Menarca: Ritmo menstrual:
IVSA:	Parejas Sexuales: Planificación Familiar:
Gestas: Partos: Abortos: Cesáreas: DOC:	
FUM:	FPP: Semanas de Gestación:
Laboratorios:	
Diagnóstico preoperatorio:	
Observaciones:	

