



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

AREA DE LA SALUD HUMANA

NIVEL DE POSTGRADO ESPECIALIZACION DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

“PREDICCIÓN DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE UREA CREATININA, ACIDO ÚRICO, Y CALCIO URINARIO, EN PACIENTES QUE CURSAN EL 2° Y 3° TRIMESTRE DE GESTACIÓN, HOSPITALIZADAS EN EL AREA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HIAL, DURANTE EL PERIODO ABRIL – JULIO DEL 2012”

TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL
TITULO DE ESPECIALISTA DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

AUTORA:

Dra. Carla Marlene Rojas Carrión

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Ernesto Ortiz Flores

LOJA - ECUADOR

2013

CERTIFICACION

Dr. Ernesto Ortiz
DIRECTOR DE TESIS.

CERTIFICA:

Que la tesis titulada "PREDICCIÓN DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE UREA CREATININA, ACIDO ÚRICO, Y CALCIO URINARIO, EN PACIENTES QUE CURSAN EL 2° Y 3° TRIMESTRE DE GESTACIÓN, HOSPITALIZADAS EN EL AREA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HIAL, DURANTE EL PERIODO ABRIL – JULIO DEL 2012" luego de haber sido revisada, cumple con los requisitos metodológicos, de fondo y forma por lo que autorizo su presentación, para que su autora, Dra. Carla Marlene Rojas Carrión, obtenga el titulo de especialista en Ginecología y Obstetricia.

Loja, Marzo del 2013.

Atentamente:



Dr. Ernesto Ortiz Flores.
DIRECTOR DE TESIS.

AUTORIA

Yo, Carla Marlene Rojas Carrión, declaro ser autora del presente trabajo de tesis y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos o acciones legales, por el contenido de la misma.

Adicionalmente acepto y autorizo a la universidad Nacional de Loja, la publicación de mi tesis en el Repositorio Institucional-Biblioteca Virtual.

Autor: Dra. Carla Marlene Rojas Carrión

Firma: 

Cedula: 110379390-5

Fecha: 26 de junio del 2013.

CARTA DE AUTORIZACION

Yo, Carla Marlene Rojas Carrión, declaro ser autora de la tesis titulada PREDICCIÓN DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE UREA CREATININA, ACIDO ÚRICO, Y CALCIO URINARIO, EN PACIENTES QUE CURSAN EL 2° Y 3° TRIMESTRE DE GESTACIÓN, HOSPITALIZADAS EN EL AREA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HIAL, DURANTE EL PERIODO ABRIL – JULIO DEL 2012”, como requisito para optar al grado de especialista en Ginecología y obstetricia; autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja, para que con fines académicos, muestre al mundo la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el repositorio digital institucional. Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el RDI, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la universidad.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los 4 días del mes de julio del dos mil trece, firma el autor.

Firma: 

Autor: Carla Marlené Rojas Carrión

Cédula: 1103793905

Dirección: Cdla. Esteban Godoy. Calle Rommel Vásquez 34-32 y Héctor Pilco.

Correo Electrónico: carly_numero3@hotmail.com

Teléfono: 072545367

Celular: 0980023533

Director de Tesis: Dr. Ernesto Ortiz Flores

Tribunal de Grado: Dr. Benito Román.

Dra. Betty Carrión.

Dr. Luis Pacheco.

DEDICATORIA

Al señor mi Dios:

Porque en él todo empieza porque ha guiado mis pasos, me supo levantar en mis momentos difíciles y me ha bendecido día a día con su gracia y poder infinito.

A mis Padres:

Quién a través de su sacrificio, esmero y apoyo supieron llevarme a mi superación en todos los ámbitos de mi vida, y por los que luché continuamente para que mis actos sigan alegrando su noble corazón.

A mis hermanos:

Que con sus palabras de aliento supieron darme fuerzas en los momentos más difíciles.

A mi esposo y a mi hijo:

Por su comprensión, por demostrarme que con esfuerzo y dedicación se cumplen los anhelos, y metas planteadas. A mi hijo, porque con su inocencia me da fuerza cada día para seguir adelante.

Dra. Carla M. Rojas Carrión.

AGRADECIMIENTO

A lo largo de la historia de la humanidad nuestros antecesores fueron evolucionando la ciencia médica progresivamente, venciendo dificultades y obstáculos con sacrificio dedicación y determinación cuyo objetivo fue siempre devolver salud al enfermo, es por ello que el presente trabajo propone sumarse con un grano de arena a la incansable labor del médico lojano. Este objetivo no se pudo haber realizado sin el apoyo incondicional y permanente del Dr. Benito Román coordinador del Posgrado de ginecología y Obstetricia, y al Dr. Ernesto Ortiz quien supo dirigirme sabiamente en el desarrollo de esta tesis, es por ello que expreso mi más sincero agradecimiento. Así también a los diferentes docentes de la Universidad Nacional de Loja quienes impartieron sus enseñanzas con el ánimo de perpetuar el conocimiento a través de las generaciones. De la misma manera quiero manifestar mi gratitud al Hospital Regional y Docente Isidro Ayora al área de Ginecología representada por su director y jefe del servicio que hicieron posible plasmar la realidad el presente trabajo.

Dra. Carla M. Rojas C.

1. TITULO:

“PREDICCIÓN DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE UREA CREATININA, ACIDO ÚRICO, Y CALCIO URINARIO, EN PACIENTES QUE CURSAN EL 2° Y 3° TRIMESTRE DE GESTACIÓN, HOSPITALIZADAS EN EL AREA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HIAL, DURANTE EL PERIODO ABRIL – JULIO DEL 2012”

2. RESUMEN

El presente estudio es de tipo descriptivo analítico y tiene como finalidad determinar el valor predictivo de la urea, creatinina, ácido úrico y calcio urinario en la predicción de trastornos hipertensivos del embarazo, en pacientes que cursan el segundo y tercer trimestre de gestación hospitalizadas en el área de ginecología y obstetricia del Hospital Isidro Ayora Loja. Los resultados obtenidos fueron durante el periodo abril - julio del 2012, en 40 pacientes embarazadas, quienes firmaron un consentimiento informado y cumplieron algunos criterios de inclusión para entrar al estudio, en estas pacientes se procedió a recolectar muestras de sangre y de orina en 24 horas, y se continuo con el seguimiento hasta que culminaron con la gestación. El 75% de las pacientes estudiadas se encontraron en una edad gestacional de 31 a 35 semanas. El tiempo transcurrido entre que se recolecto las muestras y el desarrollo de alguna patología hipertensiva del embarazo fue de 1 a 4 semanas. El 75% de las pacientes culminaron la gestación a una EG de 35 a 40 semanas. De las 40 pacientes en estudio, 19 desarrollaron patología hipertensiva del embarazo, 11 presentaron preclampsia, 7 hipertensión inducida por el embarazo, 1 eclampsia. Los valores de urea sérica en el 52.63% estuvieron sobre los 40mg/dl, y en el 47.37% entre los 30 a 40mg/dl. La creatinina sérica en el 78.95% de las pacientes fue mayor a 0.8mg/dl, y el 21.05% presento valores entre 0.4 a 0.8mg/dl. El ácido úrico en el 73.68% de las pacientes se encontró entre 4-6mg/dl, y el 21.05% sobre los 6mg/dl. El calcio urinario en

el 84.21% de las pacientes fue menor de 100mg/dl, y el 15.79% entre 100 a 200mg/dl en orina de 24 horas

2. SUMMARY

The present study is descriptive, analytical and is aimed at determining the predictive value of urea, creatinine, uric acid and urinary calcium in prediction of hypertensive disorders of pregnancy, in patients enrolled in the second and third trimester hospitalized in the field of gynecology and obstetrics Loja Hospital Isidro Ayora. The results were for the period from April to July 2012, in 40 pregnant patients who signed an informed consent and met certain inclusion criteria to enter the study, these patients proceeded to collect samples of blood and urine in 24 hours, and was continued with the follow up that led to the pregnancy.

The 75% of the patients studied were at a gestational age of 31-35 weeks. The time between samples that was collected and the development of hypertensive pregnancy pathology was 1-4 weeks. 75% of patients led to a EG gestation from 35 to 40 weeks. Of the 40 patients studied, 19 developed hypertensive disease of pregnancy, 11 had preeclampsia, 7, pregnancy-induced hypertension, 1 eclampsia. Serum urea values at 52.63% were about 40mg/dL, and 47.37% in the 30 to 40mg/dl. Serum creatinine in 78.95% of patients was higher than 0.8mg/dl, and 21.05% presented values between 0.4 to 0.8mg/dl. Uric acid in 73.68% of the patients were found between 4-6mg/dl, and about 21.05% 6mg/dl. Urinary calcium in 84.21% of the patients were less than 100mg/dl, and 15.79% between 100 and 200mg/dl in 24-hour urine.

3. INTRODUCCION

El embarazo es un proceso perfecto de la naturaleza en donde se llevan a cabo una serie de procesos de adaptación con el fin, de lograr un normal desarrollo y crecimiento del producto de la concepción. Sin embargo se ve afectado, por patologías que alteran su evolución, y producen elevadas tasas de morbimortalidad materna y perinatal.

La mortalidad materna y perinatal es un problema que desafortunadamente afecta en mayor dimensión a los países en vías de desarrollo, es un problema social, que a pesar de los avances de la medicina materna es difícil de erradicar. Las complicaciones en el embarazo y en el parto son las causas mas frecuentes de muerte en mujeres de edad reproductiva.

Más de 500.000 mujeres y niñas mueren en todo el mundo cada año a causa de las complicaciones relacionadas con el embarazo y el parto. El 99% de las muertes maternas que se registran en el mundo corresponden a los países en desarrollo. Más de la mitad tienen lugar en el África subsahariana, latino América y un tercio en Asia Meridional. El resultado de muerte materna es de 450 por 100 000 nacidos vivos en las regiones en desarrollo, y de 9 por 100000 en las regiones desarrolladas. Catorce países tienen índices de muerte materna iguales o superiores a 1000; exceptuando el Afganistán, todos ellos se encuentran en el África subsahariana: Angola, Burundi, Camerún, Chad, Guinea Bissau, Liberia, Malawi, Níger, Nigeria, República Democrática del Congo, Sierra Leona, Somalia y Rwanda ¹ .

En América latina la incidencia de mortalidad materna se da en elevados porcentajes cada 25 minutos muere una madre.

¹ OMS. Proportion of Hirts atendent bor a skilled health-2009 updates. Departamento de Salud Reproductive e investigacion.Ginebra.2009

El Ecuador también mantiene una de las tasas de mortalidad más preocupantes de la región, encontrándose en el cuarto lugar de morbilidad materna, luego de Bolivia, Colombia, y Perú.

Las principales causas de morbilidad materna son los trastornos hipertensivos del embarazo, que forma parte de la devastadora triada, junto con la hemorragia y la infección son responsables de la mayor parte de la morbilidad relacionada con el embarazo y el parto.

A nivel mundial se estima que más de 50000 mujeres mueren por algún trastorno Hipertensivo en el embarazo, siendo la principal causa de muerte la preeclampsia, eclampsia. Los trastornos hipertensivos del embarazo se constituyen la segunda causa de muerte materna en los países de América Latina y el Caribe, responsable de más del 25% de las muertes maternas, teniendo una incidencia de alrededor del 5-10 % en función del país o región. La preeclampsia es la principal causa de muerte materna en los países en vías de desarrollo; siendo responsable de 63 000 muertes anuales a nivel mundial. La mortalidad materna por eclampsia fluctúa entre 0 % y 13,2 %.²

Para el año 2010, según la OMS, Ecuador experimentó una tasa de mortalidad materna de 62 fallecimientos por cada 100 000 nacidos vivos registrados, y el 28,6 % fue representado por los trastornos hipertensivos del embarazo.³

Los trastornos hipertensivos del embarazo es un padecimiento encontrado únicamente en seres humanos, más que una enfermedad es un síndrome multiorgánico, que inicia mucho antes de la aparición clínica.

² Dra. Gabriela, Valarino y Adriana, Mor. Eclampsia morbilidad y mortalidad materna infantil. Revista de ginecología y obstetricia. Venezuela. 2009. pag.152-161

³ OMS. Proportion of Hirts atendent bor a skilled health-2010 updates. Departamento de Salud Reproductive e investigacion.Ginebra.2010

Los factores involucrados en la patogénesis de la preeclampsia no son del todo conocidos, se conoce que la mujer que ha sufrido preeclampsia tiene un riesgo del 20 al 25% de repetir la enfermedad en un segundo embarazo; la eclampsia puede recurrir en 1-2%, y el Sd. De Hellp en cerca del 5%. La mujer hipertensa tiene mayor riesgo de sufrir preeclampsia, por lo tanto la anamnesis es de suma importancia. En la preeclampsia hay un trastorno endotelial que resulta de una perfusión deficiente de la placenta, que a su vez produce liberación de factores que lesionan el endotelio, al activar la cascada de la coagulación, y al aumentar la sensibilidad del endotelio a agentes presoras.

En los trastornos hipertensivos también se ha encontrado alteraciones asociadas al metabolismo del calcio que han sido identificados y que podían jugar un papel en la génesis de la enfermedad. Entre estas alteraciones podemos mencionar: disminución de la concentración sérica de calcio, disminución en la excreción urinaria de calcio, incremento del calcio intracelular por estímulo de la hormona paratiroidea y del sistema renina-angiotensina, que conduce a vasoconstricción. En el sistema renal también se reduce la perfusión y la TFG, por la vasoconstricción producida en los trastornos hipertensivos del embarazo, lo que explica la proteinuria y el aumento sérico de otras sustancias como la urea la creatinina y el ácido úrico.

En definitiva no se conoce la causa, ni un método predictivo ideal para realizar un diagnóstico temprano de la patología hipertensiva del embarazo, a pesar de los múltiples estudios realizados en torno a este tema. Por lo expuesto, y debido a la importancia clínica que representan los trastornos hipertensivos del embarazo en la práctica clínica actual, debemos continuar investigando acerca de este grupo heterogéneo de patologías; con el afán de contribuir al desarrollo científico local de la salud, se ha realizado el presente estudio, que de tipo descriptivo, analítico. Y tiene como objetivo, determinar el valor predictivo de la urea creatinina, ácido úrico y calcio

urinario, en el diagnóstico de trastornos hipertensivos del embarazo en pacientes que cursan el segundo y tercer trimestre en gestantes, hospitalizadas en el área de ginecología y obstetricia del HIAL. Así como también en base a los resultados obtenidos, establecer protocolos de diagnóstico mediante estos marcadores bioquímicos en la predicción de trastornos hipertensivos del embarazo. Los resultados obtenidos fueron durante el periodo abril - julio del 2012, en 40 pacientes embarazadas, quienes firmaron un consentimiento informado y cumplieron algunos criterios de inclusión para entrar al estudio, en estas pacientes se procedió a recolectar muestras de sangre y de orina en 24 horas, El 75% de las pacientes estudiadas se encontraron en una edad gestacional de 31 a 35 semanas. El tiempo transcurrido entre que se recolecto las muestras y el desarrollo de alguna patología hipertensiva del embarazo fue de 1 a 4 semanas. De las 40 pacientes en estudio, 19 desarrollaron patología hipertensiva del embarazo, 11 presentaron preclampsia, 7 hipertensión inducida por el embarazo, 1 eclampsia. Los valores de urea sérica en el 52.63% estuvieron sobre los 40mg/dl. La creatinina sérica en el 78.95% de las pacientes fue mayor a 0.8mg/dl. El ácido úrico en el 73.68% de las pacientes se encontró entre 4-6mg/dl. El calcio urinario en el 84.21% de las pacientes fue menor de 100mg/dl, en orina de 24 horas

4. REVISION DE LITERATURA

CAPITULO I

ESTADOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO

1.1.- EPIDEMIOLOGIA

Los estados hipertensivos en el embarazo (EHE) siguen ocupando un lugar muy importante en la patología de la gestación, siendo por ello unos de los principales factores de mortalidad y morbilidad tanto materna como fetal.

La prevalencia de los EHE es muy variable según los distintos países y razas, esta variabilidad se debe tanto a las distintas terminologías y clasificaciones utilizadas, Así como a los distintos factores externos (alimentación, nivel económico, etc.) e internos (genética) de cada país. Así es de destacar la baja incidencia observada en España en relación con los países del área anglosajona. ⁴

1.2.- DEFINICIONES:

A pesar de tratarse de una de las más importantes patologías de la gestación, no existe una definición y clasificación universal. La SEGO recomienda seguir la Clasificación del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos:

- **Hipertensión crónica**

Es una hipertensión que se detecta antes del embarazo o antes de la semana 20 del mismo.

- **Preeclampsia – Eclampsia**

⁴F. Gary, Cunningham Md y Kennet, Leveno MD y Steven Bloom. Hipertensión en el embarazo. . Williams obstetricia. 23a edición. McGraw-Hill Interamericana editores. 2011. Pag.706.

La preeclampsia se define como el hallazgo después de la semana 20 de embarazo, acompañada de proteinuria. Solo el 20% de las mujeres que desarrollan hipertensión por encima de las 20 semanas serán diagnosticadas de preeclampsia y el 80% restante se clasificara como hipertensión gestacional o transitoria, siendo la proteinuria el signo clínico utilizado para diferenciar estas dos entidades.

En la preclampsia encontramos:

- Hipertensión: presión arterial igual o superior a 140 mmHg la sistólica o 90 mmHg la diastólica, determinadas en dos ocasiones separadas por un mínimo de 4 horas.
- Proteinuria: existencia de 300 mg o más de proteínas en orina de 24 horas o bien 30mg/dl en una muestra aislada o la presencia de 2+ en tira reactiva en dos muestras separadas de orina.
- Edema: hinchazón clínicamente evidente o aumento de peso marcado sin edema presente. Aunque el edema es un hallazgo habitual en las gestantes, el edema que aparece en la preeclampsia es un edema patológico, y no solo se manifiesta en las partes declives, sino que suele incluir la cara y las manos.

Preeclampsia es grave cuando cumple alguna de las siguientes condiciones:

- Tensión arterial de 160 y/o 110 mmHg o más.
- Proteinuria de 2 gr o más en 24 horas.
- Creatinina sérica mayor de 1,2 mg/dl.
- Menos de 100.000 plaquetas/ml o bien anemia hemolítica con microangiopatía.

- Enzimas hepáticas elevadas por encima de los niveles normales del laboratorio.
- Cefalea, alteraciones visuales o dolor epigástrico.
- Hemorragia retiniana, exudado en fondo de ojo o papiledema.
- Edema pulmonar.

Preeclampsia tardía: aquella que permite el parto pasada la semana 34 de gestación.

Preeclampsia precoz: aquella que requiere el parto antes de las semana 34, diferenciándose de la preeclampsia tardía en el aumento de riesgo de morbimortalidad perinatal y complicaciones maternas a corto y largo plazo.

La eclampsia es la ocurrencia de convulsiones en una paciente con preeclampsia que no pueden ser atribuidas a otras causas.

Hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida

La preeclampsia sobreañadida a una hipertensión crónica comporta un empeoramiento del pronóstico materno-fetal. El diagnóstico es difícil y se deberá sospechar siempre ante la aparición de uno o más de los signos o síntomas de afectación multiorgánica. En gestantes con enfermedad renal crónica el diagnóstico se realizara ante un incremento brusco de la hipertensión y de la proteinuria.

Hipertensión transitoria

Se define como el desarrollo de hipertensión durante el embarazo o primeras 24 horas del puerperio sin otros signos de preeclampsia o hipertensión preexistente.

1.3.- ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA PREECLAMPSIA

La etiología de la preeclampsia sigue siendo un enigma, rodeado de múltiples hipótesis que nos llevan a la conclusión de que la preeclampsia no está causada por un solo factor, sino que tiene una etiología multifactorial. Estos factores etiológicos se podría dividir en dos grupos principales: factores placentarios y factores maternos.

1.3.1.-Factores Placentarios:

La preeclampsia solamente aparece en presencia de la placenta, y se resuelve con la desaparición de la misma. Por tanto, la preeclampsia es un síndrome asociado exclusivamente a la gestación.

La anomalía placentaria se produce por una reducción de la perfusión debida a una placentación anómala y/o un fallo de la dilatación y reorganización de las arterias espirales.

En el embarazo normal, la placentación conlleva una reorganización estructural profunda de las arterias espirales de la madre, producida por las dos fases de invasión trofoblástica, que sustituyen su capa muscular por células trofoblásticas, provocando una destrucción de la lámina elástica interna y de la fibra muscular lisa de estas arterias. Este proceso permite que las arterias espirales puedan dilatarse marcadamente y transportar varias veces su caudal pregestacional, haciendo de la Placenta un sistema vascular de baja resistencia, disminuyendo además la respuesta de estas arterias a las sustancias presoras. Todo ello es esencial para asegurar un correcto aporte sanguíneo a la unidad feto-placentaria. En la preeclampsia, la segunda fase de la invasión trofoblástica (que tiene lugar entre las 14 y las 24 semanas) no se produce, o lo hace de forma incompleta. Así las arterias espirales conservan su anatomía, siendo, por tanto, vasos sanguíneos de alta resistencia que persisten hasta el final de la gestación, además de

conservar la respuesta a diferentes sustancias presoras que se pierde en la gestación normal. Todo ello conduce a una reducción del flujo utero-placentario.⁵

Las placentas de mujeres con preeclampsia suelen ser más pequeñas de lo normal, con menor masa de sincitiotrofoblasto. Estas diferencias no se deben a la hipertensión materna, ya que las placentas de mujeres con hipertensión crónica sin preeclampsia sobreañadida son similares a las normales de control.⁶

Aunque no existe ninguna lesión placentaria que sea específica de la preeclampsia, ciertas alteraciones son más comunes y extensas de lo habitual, incluidos los brotes sincitiales, la proliferación del citotrofoblasto, el engrosamiento de la membrana basal trofoblástica, los infartos y los hematomas retro placentarios. Algunos de los cambios que se observan en este tipo de placentas no son anormales, sino que reflejan una maduración acelerada. Los rasgos macroscópicos más evidentes de muchas placentas de mujeres con preeclampsia son los infartos, los cuales están directamente relacionados con oclusiones de las arterias espirales maternas. La isquemia puede propagarse a la decidua, donde las hemorragias constituyen una característica, y el desprendimiento precoz de la placenta es una complicación asociada.

El rasgo principal de los embarazos que luego se complican con preeclampsia es que la migración intravascular del trofoblasto está inhibida, y queda restringida a las porciones deciduales de las arterias espirales. Los segmentos miometriales de dichas arterias conservan su estructura muscular elástica, son de menor calibre y, al examinarlos en biopsias del lecho placentario tomadas en el momento del parto, están

⁵.Protocolo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) "Trastornos hipertensivos del embarazo" (Actualizado en 2009).Madrid- España.

⁶ Bishop PW, Malam JE, Morris JA: Accelerated expression of Ca Antigen by placental villous trophoblast in preeclampsia. *Placenta* 2009; 11:487.

desprovistos de los restos habituales de citotrofoblasto infiltrativo. Cambios similares también son un rasgo de algunos casos de crecimiento intrauterino retardado. En su forma mas grave, la placentación deficiente provoca el aborto; si no es así, el embarazo continuo, con evolución posterior de dos síndrome (materno y fetal) secundarios a la isquemia placentaria. Otra característica de las arterias espirales en estas mujeres es la aterosclerosis aguda. Su primera fase se caracteriza por rotura local del endotelio, proliferación de las células musculares lisas modificadas de la intima y necrosis de la túnica media. Las arterias afectadas pueden quedar parcial o totalmente bloqueadas. Los cambios comienzan a remitir después del parto.

Esta aterosclerosis aguda se acompaña de lesiones endoteliales precoces maternas en otros lugares (renales, y en otros vasos). Se cree que este tipo de lesiones son producidas por mediación inmunológica, ya que se ha comprobado que el C3 es el principal componente del complemento que se halla en estos depósitos, además de inmunoglobulinas, los cuales no se observan en los vasos deciduales de las mujeres normo tensas ni en aquellas que padecen hipertensión crónica. De esta manera una posible causa para la mala placentación seria la existencia de una alteración inmunológica que podría poner en marcha una serie de mecanismos fisiopatológicos que provocarían la preeclampsia. Ya que la unidad feto placentaria, tiene desde el punto de vista inmunológico, las características de un aloinjerto, cuando los mecanismos normales de inmunotolerancia entre trofoblasto y tejido materno fracasan, se inicia una reacción inmunitaria anormal⁷. En la preeclampsia se han demostrado diferentes alteraciones inmunológicas. Así se han descrito una disminución de los niveles circulantes de Inmunoglobulina G (IgG) e Inmunoglobulina M (IgM), el déficit absoluto o

⁷ F. Gary, Cunningham Md y Kennet, Leveno MD y Steven Bloom. Hipertensión en el embarazo. . Williams obstetricia. 23a edición. McGraw-Hill Interamericana editores. 2011. Pag.706.

relativo de anticuerpos bloqueantes, y la participación tanto de la inmunidad humoral como de la inmunidad celular. Se ha identificado el gen de histocompatibilidad denominado HLA-G, que se expresa en el citotrofoblasto y que participa en la protección inmunológica, y que esta alterado en la preeclampsia. Así otros estudios sugieren la participación de citoquinas, como la IL-6 o el TNF, de las moléculas de adhesión y de productos secretados como la elastasa.

1.3.2.-Factores maternos:

La contribución materna se manifiesta a través de la historia clínica antes del embarazo, en los hallazgos patológicos puestos en evidencia durante el mismo y en el seguimiento tras la gestación. Así varios estudios han demostrado que un porcentaje elevado de mujeres con preeclampsia presentan un alto riesgo de desarrollar hipertensión, diabetes y otras enfermedades cardiovasculares.

Hay una serie de factores entre los antecedentes familiares, antecedentes personales de la paciente y la historia de la actual gestación cuya presencia se relaciona en mayor o menor grado con el posterior diagnóstico de una preeclampsia.⁸ Estos son:

- **Edad materna:** Las gestantes con una edad igual o superior a los 40 años presentan el doble de riesgo de desarrollar una preeclampsia independientemente de su paridad. Parece que el riesgo se incrementa en un 30% por cada año adicional desde los 34 años.
- **Paridad:** La nuliparidad triplica el riesgo de preeclampsia.
- **Raza:** la incidencia es más elevada en afroamericanos e hispanos.

⁸ Juan Fernando Romero Arauz. enfermedades hipertensivas del embarazo. 10 edición. McGraw-Hill. Madrid- España. 2009. Pag.9-12

- **Preeclampsia previa:** Las gestantes en cuyo primer embarazo desarrollaron una preeclampsia tienen una posibilidad siete veces superior de padecerla en un segundo embarazo.
- **Historia familiar de preeclampsia:** La existencia de antecedentes en la madre de la gestante triplica el riesgo.
- **Gestación múltiple:** Cuando se trata de una gestación gemelar se triplica el riesgo e, incluso, este riesgo aumenta aun mas si la gestación es triple.
- **Tiempo entre gestaciones:** la posibilidad de preeclampsia aumenta conforme lo hace el intervalo de tiempo entre gestaciones. Cuando este intervalo es de diez años, el riesgo se iguala a una paciente nulípara.
- **Índice de masa corporal (IMC):** Si el IMC supera 35 se dobla el riesgo mientras que este se encuentra significativamente reducido si el IMC está por debajo de 20.
- **Enfermedad previa:**
 - **Diabetes insulino dependiente:** La existencia de una diabetes pregestacional cuadruplica el riesgo de preeclampsia.
 - **Hipertensión crónica preexistente:** La existencia de una hipertensión pregestacional aumenta la posibilidad de desarrollar una preeclampsia y, si esta se presenta, tiene mayores tasas de morbilidad perinatal, neonatos pequeños para edad gestacional y parto prematuro antes de la semana de gestación 32, que aquellas pacientes sin preeclampsia sobreañadida.

- **Enfermedad renal:** la prevalencia de enfermedad renal es superior en las mujeres que desarrollan una preeclampsia que en aquellas que no lo hacen.
- **Enfermedad autoinmune:** Las gestantes con una enfermedad autoinmune tienen mayor posibilidad de desarrollar una preeclampsia.
- **Síndrome antifosfolipídico:** La presencia de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lupico o ambos, aumentan el riesgo de preeclampsia.
- Dentro de las causas maternas, es necesario comentar la causa genética, ya que algunos tipos de preeclampsia muestran predisposición familiar; en la que podría estar implicado un gen recesivo, un gen dominante o una herencia multifactorial. Los genes que se han implicado en la preeclampsia están en relación con genes de la cadena respiratoria mitocondrial, el gen del TNF, el gen del angiotensinogeno y el gen que codifica la enzima óxido-nítrico-sintasa de origen endotelial

1.3.3.-Convergencia de Factores Placentarios y Factores Maternos:

- **Lesión endotelial**
- La mayoría de los autores consideran que el punto de convergencia entre las causas maternas y placentarias va a dar lugar a la lesión endotelial, creando un estrés oxidativo. También se ha propuesto como un componente importante la disfunción endotelial en la aterosclerosis.

1.4.- FISIOPATOLOGIA

La preeclampsia es un síndrome multiorgánico que se inicia mucho antes de la aparición de la clínica. La preeclampsia es un estado de marcada vasoconstricción secundaria a una disfunción del endotelio vascular, asociado a una isquemia placentaria, que parece ser la causante de la liberación de los factores citotóxicos para el endotelio⁹

Sistema Cardiovascular

Los cambios producidos por la preeclampsia en el sistema cardiovascular se relacionan básicamente con una mayor poscarga cardíaca causada por hipertensión, la precarga cardíaca es afectada sustancialmente por la hipervolemia disminuida patológicamente del embarazo o iatrogénicamente por las soluciones intravenosas de cristaloides.

La hipertensión es consecuencia lógica del vasoespasmo arteriolar, que conduce a una disminución de la capacidad del sistema vascular y por tanto del volumen plasmático, en oposición al aumento fisiológico gestacional. La pérdida de integridad vascular a nivel capilar y la hipoproteinemia conducen al desarrollo de edema extracelular. El edema es muy infrecuente, soliendo aparecer en el postparto.

Sistema Renal

Durante el embarazo normal, el flujo sanguíneo normal y la Tasa de Filtración

Glomerular (TFG) están aumentados apreciablemente. Con el desarrollo de la Preeclampsia se reducen la perfusión renal y la TFG, ya que el endotelio glomerular es muy sensible a la vasoconstricción producida por la preeclampsia, lo que explica la constancia de la proteinuria y la lesión

⁹ F. Gary, Cunningham Md y Kennet, Leveno MD y Steven Bloom. Hipertensión en el embarazo. . Williams obstetricia. 23a edición. McGraw-Hill Interamericana editores. 2011. Pag.706.

anatomopatológica típica: la endoteliosis glomerular, descrita por Sheenan en 1950.

En cuanto al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en la preeclampsia se encuentran disminuidos los niveles de renina y angiotensina. Esto se debe probablemente a que este sistema en la preeclampsia está conservado y los cambios son reactivos a las modificaciones de la enfermedad sobre el volumen plasmático y la presión sanguínea.

Sistema de coagulación y hemático

Entre las anomalías que aparecen en estos sistemas está la Trombocitopenia, la disminución del nivel de algunos factores de la coagulación en plasma y los eritrocitos pueden estar alterados mostrando formas extrañas y sufriendo hemólisis rápidamente.

La Trombocitopenia está producida por el estado de hipercoagulabilidad, que produce un secuestro plaquetario en la pared vascular. La Trombocitopenia que acompaña la preeclampsia puede asociarse a destrucción de hematíes a su paso por arteriolas y capilares, caracterizadas por esquizocitosis, esferocitosis, reticulocitosis, hemoglobinuria y a veces hemoglobinauria.

Por otro lado, la hipercoagulabilidad fisiológica del embarazo se acentúa con la preeclampsia. La antitrombina III se encuentra más disminuida en mujeres con preeclampsia que en mujeres normotensas. La fibronectina se encuentra elevada. El inhibidor de la proteína C parece también disminuir por la calicreína, la cual aumenta debido a la activación de la vía intrínseca de la coagulación. El alargamiento del tiempo de la trombina y el aumento de los productos de degradación del fibrinógeno pueden desembocar en un síndrome de coagulación intravascular diseminada.

Sistema Hepático

La lesión vascular a nivel hepático conduce al desarrollo de manifestaciones en epigastrio o vómitos. La lesión más frecuente es la necrosis hepatocelular con depósitos de fibrina que producen elevación de las transaminasas. La elevación sérica de las enzimas hepáticas se acompaña generalmente de trombocitopenia.

La asociación de necrosis hepática, trombocitopenia y hemólisis se ha definido como síndrome de HELLP caracterizado por: Hemoglobina (Hb) < 10 g/dl; Bilirrubina (BR) > 1,2 mg/dl; LDH > 70 UI/l y plaquetas < 100.000/ul.

Sistema Neurológico

El sistema vascular cerebral es extremadamente sensible en la preeclampsia, y el grado de vasoespasmo no siempre se correlaciona con las cifras de tensión arterial.

Esto hace que la encefalopatía en la preeclampsia no pueda considerarse como una encefalopatía hipertensiva, pues no existe evidencia de que la hipertensión grave en otras entidades conduzca a convulsiones.

Además del riesgo de convulsiones y hemorragia cerebral, el área occipital presenta un porcentaje mayor de manifestaciones clínicas como fopsias, escotoma y ceguera cortical transitoria, al ser una zona intermedia de dos territorios vasculares.

1.5.- DIAGNOSTICO PRECOZ DE LA PREECLAMPSIA

Dados los importantes efectos que la enfermedad hipertensiva del embarazo tiene, tanto para la madre como para el feto, se considera de gran interés poder determinar que gestantes presentan un mayor riesgo de desarrollar esta complicación a fin de poder realizar un seguimiento mas estrecho de estas pacientes, lo que permitirá racionalizar los recursos a emplear y administrar las medidas profilácticas disponibles con objeto de prevenir la

progresión de la enfermedad y, por tanto, mejorar los resultados obstétricos perinatales.

Tensión arterial

La determinación de la presión arterial juega un papel central en esta estrategia y es una medida ampliamente extendida en el control prenatal.

El “test de la rodada” (test de Gantt): que consiste en tomar la presión arterial diastólica en la semana 30 de gestación, en decúbito lateral y luego en decúbito supino. La prueba es positiva si la presión arterial aumenta más de 20 mm de Hg.

Marcadores bioquímicos

Existen determinados marcadores bioquímicos, muchos de ellos en estudio, que podrían servir como marcadores precoces, presentes en el suero materno antes de que esté presente síntomas.

Entre estos marcadores se encuentran: la inhibina y activina A, calcio urinario, la homocisteína, la PAPP-A, la β -HCG, la PCR, el BNP, el ácido úrico, la creatinina, la cistatina C, el colesterol y el calcio sérico.

CAPITULO II

MARCADORES BIOQUÍMICOS EN LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

2.1.- UREA Y PREECLAMPSIA.

La urea es un compuesto químico cristalino e incoloro; de fórmula $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$. Se encuentra abundantemente en la orina, sangre, y en la materia fecal. Es el principal producto terminal del metabolismo de proteínas en el hombre y en los demás mamíferos.

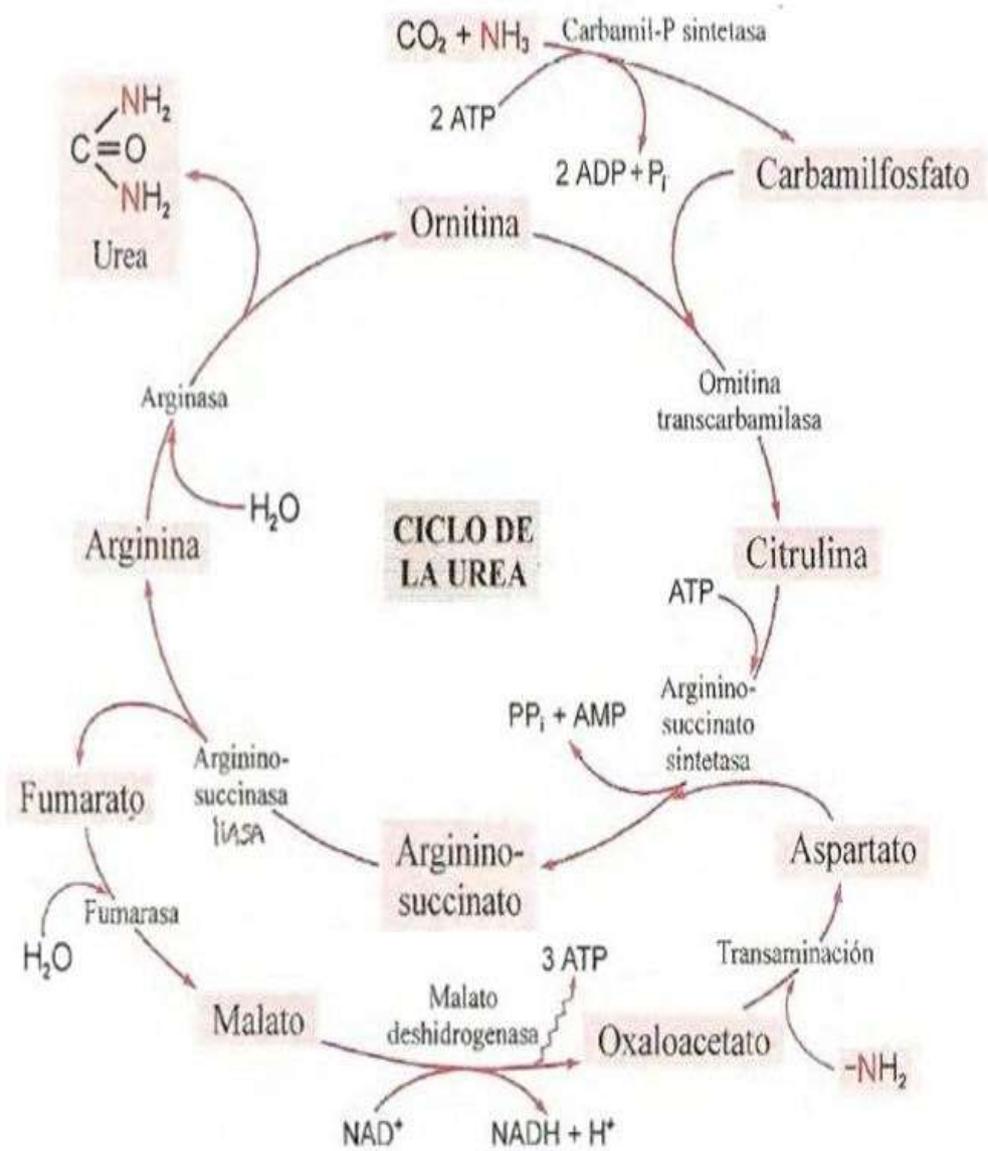
La orina humana contiene unos 20g por litro, y un adulto elimina de 25 a 39g diariamente. En cantidades menores, está presente en la sangre, en el hígado, en la linfa y en los fluidos serosos. También se encuentra en el corazón, en los pulmones, en los huesos y en los órganos reproductivos así como el semen.

La urea se forma principalmente en el hígado como un producto final del metabolismo. El nitrógeno de la urea, que constituye el 80% del nitrógeno en la orina, procede de la degradación de los diversos compuestos con nitrógeno, sobre todo de los aminoácidos de las proteínas en los alimentos. En los mamíferos la urea se forma en un ciclo metabólico denominado ciclo de la urea. La urea está presente también en los hongos así como en las hojas y semillas de numerosas legumbres y cereales.

La ecuación del ciclo de la urea es>



10



Valores de Referencia.

¹⁰ Michael R. Foley y Thomas H. Strong, Jr. Cuidados intensivos en obstetricia. Tercera edición. AMOLCA. Madrid -España. 2011. pág.; 49-60.

Como valores de referencia para clasificar las concentraciones UR, fluctúan de 2.5 a 8.3 mmol/L, para la población en general. ¹¹

Clasificación	Mujeres	Hombres
<i>Concentración Baja</i>	< 4.5 mmol·L ⁻¹	< 6 mmol·L ⁻¹
<i>Concentración Media</i>	5 mmol·L ⁻¹	6.6 mmol·L ⁻¹
<i>Concentración elevada</i>	> 5 mmol·L ⁻¹	> 7.0 mmol·L ⁻¹
<i>Valor Límite</i>	> 7 mmol·L ⁻¹	8.3 mmol·L ⁻¹

Puede aparecer la urea elevada en sangre (uremia) en:

- Dietas con exceso de proteínas,
- Enfermedades renales,
- Fallo cardiaco,
- Hemorragias gastrointestinales,
- Hipovolemia (quemaduras, deshidratación),
- Inanición,
- Obstrucciones renales (calculos, tumores).

Puede aparecer la urea disminuida en:

- Dieta pobre en proteínas.
- Fallo hepático.
- Embarazo.
- Exceso de hidratación.
- Malnutrición.

Cuando la función del riñón se ve alterada por distintas enfermedades, como por ejemplo en la patología hipertensiva del embarazo, el riñón es menos eficiente en la excreción de la urea, por lo que sus concentraciones en sangre aumentan. Por lo tanto, una concentración en sangre aumentada puede indicar una disminución de la función renal, o estar producida por

¹¹ Michael R .Foley y Thomas H. Strong, Jr. Cuidados intensivos en obstetricia. Tercera edición. AMOLCA. Madrid –España. 2011. pág.; 49-60.

medicamentos que afectan directamente a los riñones. En la patología hipertensiva del embarazo se produce por vasoconstricción al disminuir el flujo de sangre hacia los riñones.

2.2.- CREATININA Y PREECLAMPSIA

La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (que es un nutriente útil para los músculos). Es un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que usualmente es producida por el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos), y normalmente filtrada por los riñones y excretada en la orina. La medición de la creatinina es la manera más simple de monitorizar la función de los riñones.¹²

La creatinina es una sustancia nitrogenada que se sintetiza a partir de aminoácidos (glicina, arginina y metionina) síntesis que se inicia en el riñón y se completa en el hígado,

Principalmente es filtrada por el riñón, aunque una cantidad pequeña es activamente secretada. Hay una cierta reabsorción tubular de la creatinina, pero esta es compensada por un grado más o menos equivalente de la secreción tubular. Si el filtrado del riñón es deficiente, los niveles en la sangre se elevan. Este efecto es usado como indicador de la función renal. Sin embargo, en los casos de disfunción renal severa, la tasa de separación de la creatinina será sobrestimada porque la secreción activa de la creatinina explicara una fracción más grande de la creatinina total despejada. Una creatinina y un BUN más altos de lo normal también pueden ser indicativos de deshidratación cuando el cociente de BUN a creatinina es anormal, con niveles de BUN elevándose más alto que los niveles de creatinina. Los hombres tienden a tener niveles más altos de creatinina porque tienen mayor masa muscular que las mujeres

¹² Leire Navarro Echevarría. Cribado precoz bioquímico y ecográfico de la preeclampsia y de otras complicaciones gestacionales. Tesis doctoral universidad de Madrid., Madrid - España. 2011

Medir la creatinina del suero es una prueba simple y es el indicador más común de la función renal. El típico rango de referencia para las mujeres es estimado de 0.5 a 1.0 mg/dL (cerca de 45 a 90 $\mu\text{mol/l}$), para los hombres es de 0.7 a 1.2 mg/dL (60 a 110 $\mu\text{mol/l}$).

La creatinina en suero estará aumentada en las siguientes circunstancias: insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, acromegalia y gigantismo activo, HTA e hipertiroidismo. Y por la toma de fármacos como el ácido ascórbico, metildopa, levodopa y fructosa.

La creatinina en suero estará disminuida en el embarazo y en estados de caquexia por reducción de la masa muscular

Es conocido que en la embarazada normal el aumento del volumen plasmático conlleva el aumento del flujo renal y del filtrado glomerular, por lo que las cifras de creatinina en sangre estarían entre 0,4 a 0,8 mg/.¹³

Durante la gestación normal, el flujo sanguíneo renal y el índice de filtración glomerular están aumentados apreciablemente. Con el desarrollo de la preeclampsia, se reduce la perfusión renal y la filtración glomerular.

En la mayoría de las mujeres preeclámpicas, la filtración glomerular de leve a moderadamente disminuida parece ser el resultado del menor volumen plasmático que conduce a valores de creatinina plasmática de dos veces los esperados en el embarazo normal. Sin embargo, en algunos casos de preeclampsia grave, la afectación renal es profunda y la creatinina plasmática puede estar elevada varias veces sobre los valores normales sin embarazo o hasta 2-3 mg/dl. Es probable que esto se deba a cambios renales intrínsecos causados por vasoespasmo grande.

¹³DRA. ALBA GOMEZ SOSA. Hipertensión en el embarazo. Revista Cubana Obstetricia-Ginecología. V.26 N.2 Ciudad de la Habana. Cuba. Mayo-ago. 2010

En principio, un aumento de la creatinina sérica solamente se observa cuando hay un marcado daño de las nefronas. Por lo tanto, la detección de la creatinina sérica no sería conveniente para detectar estados tempranos de la afectación renal por preeclampsia.

Estudios realizados con microscopia electrónica en Preclampsia muestran una lesión característica de esta entidad conocida como endoteliosis glomerular. Esta lesión también contribuye a la presencia de proteinuria.

En la literatura revisada para este marcador bioquímico, no se han encontrado muchos artículos que hagan referencia a la creatinina sérica como factor predictor de la preeclampsia.

García Frieda, Inciarte Gustavo en el 2009 realizaron un estudio sobre predicción de Hipertensión Inducida por el embarazo, mediante determinación de creatinina, en un grupo de 85 pacientes embarazadas que consultaron el servicio prenatal del hospital general del oeste Dr. José Gregorio Hernández, Caracas en un periodo de un año en la que se determinó que solo el 64% de las pacientes desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo, y que los valores de creatinina en estas pacientes eran sobre los 0.9mg/dl.¹⁴

Conde Agustín en el 2009, realizó un estudio en 445 mujeres embarazadas, en las que se evaluó, el calcio urinario y la creatinina, como predictor de preclampsia, en la que se demostró que la creatinina tenía un valor predictivo de 88%, mientras que el calcio urinario tenía un valor predictivo del 96%, para preclampsia.¹⁵

Un estudio realizado por la Dr. Graciela Briozzo, en el Hospital Materno Infantil Ramón Cerda, en Argentina, sobre creatinina sérica como predictor

¹⁴ Dra. García, Frieda y Inciarte Gustavo. Predicción de la hipertensión inducida por el embarazo, mediante la determinación de creatinina sérica. Base de datos Lilacs 2009.

¹⁵ Conde Agustín. Predicción de trastornos hipertensivos del embarazo, mediante la relación de creatinina. Revista colombiana de Ginecología y obstetricia 2009. Pág. 299/304

de preeclampsia en el año 2008, en donde fueron incluidas embarazadas que concurren al área de admisión, las pacientes seleccionadas eran primigrávidas, menores de 25 años, en el segundo trimestre de gestación, sin patología sobreañadida al embarazo, y que no estaban recibiendo suplementos de calcio. De 207 primigestas, 150(72%) completaron los criterios de inclusión y fueron ingresadas al estudio. La incidencia de preeclampsia en este grupo de estudio fue del 82% en las cuales se encontraron valores de creatinina sérica por encima de 0.8mg/dl en el 58% de las pacientes que presentaron preeclampsia.¹⁶

2.3.-ACIDO URICO Y PREECLAMPSIA

El ácido úrico es el producto final del metabolismo purínico, es sintetizado por la enzima xantina oxidasa en el hígado. Las purinas que lo generan proceden de los alimentos ingeridos y de la producción del propio organismo.¹⁷ Las purinas ingeridas en la dieta corresponden aproximadamente a un 20 % de la uricemia de un sujeto. El resto está dado por un balance entre lo que se produce metabólicamente y lo que se excreta. El 90% del ácido úrico es filtrado por el riñón en los túbulos proximales; luego es resecretado en un 50% en el asa ascendente.

Los valores normales en las mujeres adultas son entre 2,5 y 7,5 mg/dl. El ácido úrico puede estar aumentado en sangre en las siguientes situaciones: acidosis metabólica, alcoholismo, diabetes mellitus, dieta rica en purinas, preeclampsia, hipertensión gestacional, exceso de ejercicio, fallo renal, gota, hipoparatiroidismo, lesiones graves en los tejidos, leucemia, litiasis renal, policitemia vera, psoriasis, etc.

¹⁶. Dra. Graciela Briozzo. Calciuria y creatinina sérica como predictor temprano de preeclampsia. revista del hospital Manuel Ramón sarda. art. original.2010. pág. 100-109

¹⁷ Leyre navarro Echevarría. Cribado precoz bioquímico y ecográfico de la preeclampsia y de otras complicaciones gestacionales. Tesis doctoral universidad de Madrid. Madrid-España. 2011

Al inicio de la gestación, el ácido úrico disminuye alrededor de un 30% aumentando posteriormente a lo largo del embarazo hasta alcanzar parámetros normales al final del mismo.

Múltiples estudios realizados desde los años 80 hasta la actualidad han demostrado la relación entre la elevación del ácido úrico y la preeclampsia; siendo la causa de este hecho la disminución de la filtración glomerular por la disfunción renal que aparece en la preeclampsia

También se ha observado, en varios trabajos realizados en los últimos años, la presencia de hiperuricemia en las primeras semanas de gestación en mujeres gestantes que posteriormente desarrollaran preeclampsia, apoyando la teoría de que el ácido úrico puede ser un marcador precoz de la preeclampsia.

Desiree Vílchez P y Mary Carmen Pérez-Aguilar, estudiaron los niveles séricos de ácido úrico en pacientes gestantes con trastornos hipertensivos, Evaluar los niveles séricos de ácido úrico en pacientes normales y en pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo, para determinar su relación con la gravedad del trastorno hipertensivo. Se evaluaron pacientes con preeclampsia leve, preeclampsia grave, hipertensión gestacional y embarazadas sanas (n=10 por cada grupo). Se determinaron los niveles de ácido úrico, creatinina, amonio, ADA, y enzimas hepáticas. Se detectó una elevación en los niveles séricos ácido úrico en pacientes con preeclampsia y con hipertensión gestacional, en comparación con aquellas que cursaron con un embarazo normal. Los niveles ADA se correlacionaron positivamente con los niveles de ácido úrico y creatinina, más no con la severidad clínica. A su vez los niveles de ácido úrico se asociaron con la creatinina sérica y con la severidad clínica de los trastornos hipertensivos. Se encontró un incremento en los niveles de amonio en los pacientes con preeclampsia, el cual no se correlacionó con los otros marcadores bioquímicos, mientras que los niveles

de TGO, TGP y LDH se encontraron significativamente elevados en la preeclampsia grave.¹⁸

San Martín Herrasti, Juan Manuel; con el objeto de analizar las variaciones del ácido úrico en los trastornos hipertensivos del embarazo. Se estudiaron 137 pacientes internadas en el Hospital "Luis Castelazo Ayala" a consecuencia de algún trastorno hipertensivo de embarazo. Las pacientes fueron clasificadas de acuerdo al Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia. Se midieron los niveles séricos de ácido úrico al momento del diagnóstico y se comparó entre cada grupo y un grupo testigo. Los niveles séricos de ácido úrico, en cualquier estado hipertensivo del embarazo, fueron mayores que en el grupo testigo. En las pacientes con hipertensión crónica con preeclampsia-eclampsia sobre agregada.

El ácido úrico se correlaciona con la severidad de la preeclampsia-eclampsia. Resulto ser un indicador bioquímico útil en los trastornos hipertensivos del embarazo.¹⁹

2.4- CALCIO Y PREECLAMPSIA

El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo humano. Un adulto por término medio tiene alrededor de 1 kg, 99% de él en el esqueleto en forma de sales de fosfato cálcico. El fluido extracelular contiene alrededor de 22,5 mmol, de los cuales alrededor de 9mmol están en el suero; aproximadamente 500mmol de calcio son intercambiados entre el hueso y el líquido extracelular en un día.

La calcemia está estrechamente regulada con unos valores de calcio total entre 2,2-2,6mmol/l (9-10,5 mg/dl), y un calcio ionizado de 1,1-1,4mmol/l

¹⁸ Desiree Vilchez P y Mary Carmen Pérez-Aguilar y Samir Saba K. y Rafael Bonfante - Cabarca. Los niveles séricos ácido úrico se correlacionan en pacientes gestantes con trastornos hipertensivos. Revista chilena de obstetricia y ginecología. N4- 2009; pág.: 217 - 224

¹⁹ San Martín Herrasti, Juan Manuel; Rojas Ruiz, Antonio; Vital Terán, Lillian. Variación de niveles de ácido úrico en los trastornos hipertensivos del embarazo. Revista de Ginecología y . obstetricia México; pág.: 59-63, feb. 2010.

(4,5-5,6 mg/dl). La cantidad de calcio total varía con el nivel de albumina, proteína a la que el calcio está unido. El efecto biológico del calcio está determinado por el calcio ionizado, más que por el calcio total. El calcio ionizado no varía con el nivel de albumina.

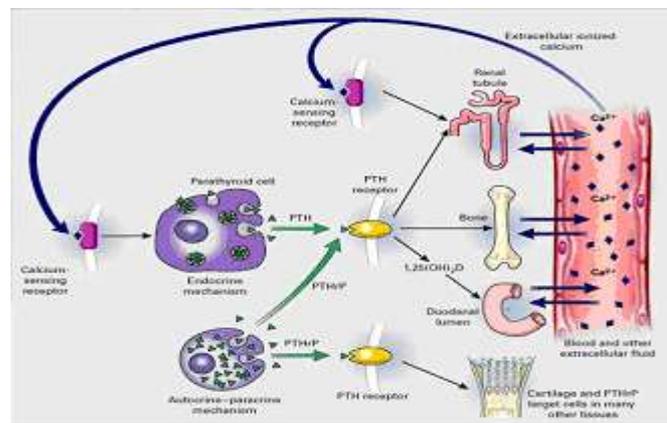
El calcio sérico consta de tres fracciones distintas: calcio libre o ionizado, calcio aniónico que se une a fosfatos y calcio unido a proteínas, principalmente albumina o globulina. El calcio ionizado es quien realiza la mayoría de funciones metabólicas. Su concentración está controlada principalmente por la paratohormona, la calcitonina y la vitamina D. El calcio sérico se mantiene en niveles muy estrechos, de 8,8 a 10,8 mg/dl. Algunas de sus sales son bastante insolubles, por ejemplo el sulfato (CaSO_4), carbonato (CaCO_3), oxalato, etc., y forma parte de distintos biominerales. Así, en el ser humano, está presente en los huesos como hidroxapatito cálcico.²⁰

El calcio se absorbe principalmente en duodeno y secundario a lo largo del tracto gastrointestinal. La absorción ocurre por dos métodos principales: un sistema de transporte saturable, activo, ocurre en duodeno y yeyuno proximal y controlado mediante la acción de la vitamina D3 o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Vitamina D activa), esta vitamina actúa como una hormona y aumenta la captación de calcio en el borde en cepillo de la célula de la mucosa intestinal al estimular la producción de una proteína que se une al calcio. Un segundo mecanismo de transporte es pasivo, no saturable e independiente de la vitamina D, ocurre a lo largo de todo el intestino. El calcio solo se absorbe si está en una forma hidrosoluble y no se precipita por otro componente de la dieta como los oxalatos.

2.4.1.- Fisiología del calcio

²⁰ Leyre Navarro Echevarría. CRIBADO PRECOZ BIOQUÍMICO Y ECOGRÁFICO DE LA PREECLAMPSIA Y DE OTRAS COMPLICACIONES GESTACIONALES. Tesis doctoral Universidad de Madrid.,2011

Diversos factores influyen de manera favorable en la absorción del calcio, entre ellos; la vitamina D en su forma activa, pH ácido, la lactosa (azúcar de la leche) y existen otros que afectan la absorción, como la carencia de la vitamina D, el ácido oxálico, el ácido fítico (compuesto que contiene fósforo y se encuentra en las cáscaras de los granos de cereales), la fibra dietética, medicamentos, mal absorción de grasas y el envejecimiento. Normalmente, la mayor parte del calcio que se ingiere se excreta en las heces y la orina en cantidades iguales aproximadamente.



La excreción urinaria del calcio varía a través del ciclo vital y con la velocidad del crecimiento esquelético.²¹

El calcio fecal se correlaciona con la ingesta. La ingesta de cafeína y teofilina también se relacionan con la excreción de calcio. Las pérdidas cutáneas ocurren en la forma de sudor y exfoliación de la piel. La inmovilidad del cuerpo por reposo en cama por tiempo prolongado también aumenta las pérdidas de calcio en respuesta a la falta de tensión sobre los huesos.

El calcio es el principal catión bivalente extracelular y esencial en muchos procesos importantes entre ellos la excitabilidad neuronal, liberación de

²¹ Graciela Briozzo/María del C. Perego. Calciuria y su relación con el peso materno y creatinina en orina como predictor de preclampsia. Revista del hospital materno infantil Ramón sarda. 2010/vol. 19. número 003. Buenos Aires-Argentina. pág. 100-107

neurotransmisores, contracción muscular, integridad de membranas y coagulación sanguínea como cofactor.

Durante el embarazo, el calcio es indispensable para la formación ósea y crecimiento fetal. El feto acumula entre 25-30 g de calcio durante todo el embarazo. La mayor transferencia materno-fetal ocurre durante el tercer trimestre, pasando de 50 mg/día en la semana 20 de gestación a 330 mg/día a partir de la semana 35. Durante la lactancia, la transferencia oscila alrededor de 220 mg/día. La principal fuente de calcio es la leche y sus derivados, aunque hay otros alimentos ricos en calcio como sardinas, zumo de naranja fortificado con calcio y algunas semillas (trigo, maíz, ajonjolí y linaza).

2.4.2.- Hipocalcemia

Cuando la deficiencia es a largo plazo y desde etapas tempranas de la vida, puede causar entre otras consecuencias:

Deformidades Óseas, entre ellas la osteomalacia, raquitismo y osteoporosis. Los factores de riesgo son diversos incluyendo deficiente captación de calcio, o poca ingesta de calcio durante los periodos máximos de crecimiento, poca actividad física, alto consumo de café y tabaco, entre otros.

La osteomalacia, suele relacionarse con una deficiencia de vitamina D y un desequilibrio coincidente en la captación de calcio/ fosforo. Se caracteriza por una incapacidad para mineralizar la matriz ósea. Lo que resulta en una reducción del contenido mineral del hueso. La deficiencia de calcio también puede conducir al raquitismo, debido a una mineralización deficiente de la matriz orgánica. Los huesos raquíuticos no pueden sostener el peso y tensión ordinaria, que resultan en un aspecto de piernas arqueadas, rodillas confluentes, tórax en quilla y protuberancia frontal del cráneo.

Tetania: niveles muy bajos de calcio en sangre aumentan la irritabilidad de las fibras y los centros nerviosos, lo que resulta en espasmos musculares conocidos como calambres, una condición llamada tetania.

Otras enfermedades: hipertensión arterial, hipocolesterolemia, y cáncer de colon y recto.

2.4.3.- Calcio y preeclampsia

Diversas alteraciones asociadas al metabolismo del calcio han sido identificadas y podrían jugar un papel en la génesis de la preeclampsia. Entre ellas podemos mencionar: disminución de la concentración sérica de calcio o disminución de la excreción urinaria del mismo, el estímulo de la hormona paratiroidea y del sistema renina-angiotensina con el consecuente incremento de calcio intracelular que conduciría a la vasoconstricción.

Una relación inversa entre la ingesta de calcio y los desordenes hipertensivos del embarazo fue descrita por primera vez en 1980 (Belizan) basada en la observación de los indios Mayas en Guatemala. Estos, tradicionalmente secaban el maíz con calantes de su consumo (productos ricos en calcio) y se encontró que en esta población existía una ingesta alta de calcio y una baja incidencia de preeclampsia y eclampsia. Estas observaciones fueron soportadas por otros estudios epidemiológicos y clínicos (Repke 2001, Villar 2009, 2010) ²²que condujeron a la hipótesis de que un incremento en la ingesta de calcio durante el embarazo podría reducir la incidencia de eclampsia entre las mujeres con baja ingesta.

Adicionalmente se ha documentado que los efectos del suplemento de calcio prenatal pueden ir mas allá del embarazo: Villar en el 2010 se evaluaron la presión arterial en niños de 7 años cuyas madres habían recibido

²² Graciela Briozzo/María del C. Perego. CALCIURIA Y SU RELACION CON EL PESO MATERNO Y CREATININA EN ORINA COMO PREDICTOR DE PRECLAMPSIA. Revista del Hospital materno infantil Ramón Sarda. 2010/vol. 19. Numero 003. Buenos Aires-Argentina. Pág. 100-107

suplementos de calcio durante el embarazo y encontraron cifras menores de tensión arterial sistólica y bajo riesgo de hipertensión arterial sistólica (RR 0,59; IC 95% 0,3-0,9), particularmente entre niños en el mas alto percentil de IMC.

Se han realizado dos estudios amplios buscando la evidencia en la relación calcio-preeclampsia:

El primer estudio se realizo en los Estados Unidos y fue publicado en 2009 en el New England Journal of Medicine (NEJM). En el fueron asignadas 4.589 mujeres nulíparas, quienes tenían entre 13 y 21 semanas de gestación, a recibir tratamiento con 2 g de calcio elemental o placebo hasta el final del embarazo. La conclusión del estudio fue que el suplemento de 2 g de calcio/día no reduce la incidencia de preeclampsia, hipertensión asociada con el embarazo o complicaciones maternas o perinatales.

En el 2010 se publicó un estudio multicéntricos apoyado por la OMS para determinar si el suplemento de calcio en mujeres embarazadas con baja ingesta de calcio (menos de 600 mg/día) reducía la preeclampsia y el parto Pretermino. El grupo estaba constituido por 8.325 mujeres asignadas aleatoriamente a recibir 1,5 g de calcio o placebo. La conclusión que se saco de este estudio fue que el suplemento con calcio no previene la incidencia de preeclampsia, pero significativamente disminuye el riesgo de sus más serias complicaciones, las cuales incluyen morbilidad y mortalidad materna y neonatal. Tambien disminuyo el riesgo de parto Pretermino en mujeres jóvenes.

La revisión Cochrane del suplemento de calcio durante el embarazo para prevenir desordenes hipertensivos (julio 2009), reviso la evidencia y concluyo que el suplemento de calcio disminuye el riesgo de preeclampsia y reduce la aparición de resultados adversos severos: morbilidad/muerte maternas, la mayor reducción se encontró en mujeres con una baja ingesta de calcio. Por lo tanto se apoya el suplemento de calcio para disminuir la

incidencia de preeclampsia y sus complicaciones en mujeres con baja ingesta.

Los dos estudios con mayor número de pacientes concluyen que el suplemento de calcio tanto en poblaciones de ingesta adecuada (EEUU: 2009) como en aquellas con baja ingesta (OMS 2010) no disminuye el riesgo de preeclampsia.

Fernández, María Antonia; Ayala, Aquiles R; Pereyra, Ada Celia; Hernández, Cesar; Vadillo, Felipe.²³ En el 2009, estudiaron las concentraciones de calcio urinario, magnesio, fosforo, creatinina sérica en mujeres embarazadas normales y en mujeres con preclampsia. Las mujeres que presentaron preclampsia tenían valores bajos de calcio urinario y elevado de magnesio en la sangre en relación a las gestantes normales. Los niveles de creatinina se encontraron elevados en pacientes preclámpicas e hipertensas gestacionales, obteniéndose correlación positiva con los valores de fosforo circulantes. . En el embarazo normal se registró un balance adecuado entre Calcio urinario y Mg sérico.

2.5- PAPP-A Y PREECLAMPSIA

La proteína plasmática-A asociada al embarazo (PAPP-A) es una enzima fijadora de cinc perteneciente a la súper familia de las metaloproteinasas, de alto peso molecular, identificado por primera vez como proteína circulante en suero en mujeres en avanzado estado gestacional, y aislada por primera vez por Lin y colaboradores. El gen que codifica para su síntesis se encuentra en el brazo largo del cromosoma 9. En el embarazo es producida por la placenta y la decidua y es secretada al compartimento materno. Recientemente ha sido identificada como una proteasa de la proteína de unión del factor de crecimiento insulinoide-4 (IGFBP-4 proteasa), que actúa

²³ Fernández, María Antonia; Ayala, Aquiles R; Pereyra, Ada Celia; Hernández, Cesar; Vadillo, Felipe. Concentraciones de calcio y magnesio en el plasma de mujeres embarazadas normales y con preclampsia e hipertensión gestacional. Revista de Ginecología y obstetricia. México; 56:35-8, feb. 2009.

en la interface materno fetal degradando a la IGFBP-4 y por ende incrementando la biodisponibilidad de los factores de crecimiento insulinoides (IGF) libres en la placenta, promoviendo así la invasión trofoblástica hacia la decidua materna mediada por el IGF-II y, probablemente, modulando la regulación que ejerce el IGF-I sobre la esteroidogénesis y sobre el transporte de glucosa y aminoácidos en las vellosidades placentarias.²⁴

La PAPP-A es producida por el trofoblasto placentario secretado desde el día 21 del embarazo. Sus niveles en suero materno aumentan rápidamente doblando sus valores en 6 días, durante el primer. En los embarazos normales su concentración se eleva con la edad gestacional hasta el momento del parto, momento a partir del cual sus niveles descienden rápidamente, con una vida media de 3-4 días.

Además del tejido placentario, la PAPP-A se presenta en una amplia variedad de tejidos y órganos reproductores, como en las células de la granulosa y en el líquido folicular ovarico, en la mucosa de la trompa de Falopio, en la mucosa cervical y endometrial, en los testículos y en el líquido seminal; y no reproductores, como el riñón y el colon, pero en concentraciones mucho más bajas que en la gestación.

La PAPP-A es secretada también por osteoblastos y por las células musculares lisas vasculares.

La función biológica de la PAPP-A en la reproducción es aún desconocida. Algunos autores sugieren que tiene un papel importante en el fenómeno de reconocimiento molecular asociado al crecimiento y función placentaria. La PAPP-A puede servir para inhibir la respuesta inmune materna hacia el

²⁴ Leyre Navarro Echevarría. Cribado precoz bioquímico y ecográfico de la preeclampsia y de otras complicaciones gestacionales. Tesis doctoral universidad de Madrid. Madrid - España. 2011

esperma y el ovulo fertilizado del sincitiotrofoblasto para evitar el reconocimiento inmunológico materno.

La determinación de la PAPP-A tiene utilidad en el cribado de síndrome de Down Fetal en el primer trimestre de embarazo, de forma que una disminución de los valores circulantes se relaciona con una función placentaria anómala. También se ha estudiado y se está investigando la asociación de niveles séricos de PAPP-A bajos con la muerte fetal, la amenaza de aborto, parto Pretermino, crecimiento intrauterino retardado (CIR), diabetes gestacional, desprendimiento de placenta, trastornos hipertensivos del embarazo y algunos síndromes génicos.

La actual consideración de la PAPP-A como nuevo marcador inflamatoria y como metaloproteínas proatero esclerótica, está provocando la ampliación del campo de investigación de esta proteína en patologías no gestacionales, como el asma, el trasplante renal, y patologías cardiovasculares. Ya se ha demostrado en varios estudios que los valores circulantes de PAPP-A son más elevados en los pacientes con síndrome coronario agudo que en los que tienen enfermedad coronaria estable o en los sanos.

En varios estudios recientes se ha demostrado la asociación entre los niveles bajos de la PAPP-A en el suero materno de la gestante en el primer trimestre y el posterior desarrollo de complicaciones a lo largo del embarazo, como la aparición de preeclampsia, desprendimiento de placenta o de crecimiento intrauterino retardado. Nicolaides et al. en el año 2010 realizó un estudio con 5.297 gestantes a las que se les ofreció el test de cribado del primer trimestre, basado en la combinación de la medición del pliegue nucal y los valores de β -HCG y PAPP-A en suero materno, para valorar el riesgo individual de cada paciente. Después se realizó una búsqueda en la base de datos, identificando las gestaciones simples y se estudiaron las complicaciones halladas en estas pacientes, identificando cuáles eran y estudiando más detalles sobre su evolución. El estudio demostró que los

valores de PAPP-A en suero materno, a las 10-14 semanas de gestación, son menores en gestaciones que acaban en aborto o que van a desarrollar hipertensión gestacional o retraso del crecimiento intrauterino, y en aquellas pacientes en las que existía diagnóstico de diabetes mellitus o desarrollaron posteriormente diabetes gestacional.

En el año 2011 el grupo de trabajo de Gordon Smith, de la Universidad de Cambridge, realizó un estudio multicéntrico con 8.839 pacientes, para evaluar la posible asociación entre el riesgo de desarrollar eventos adversos perinatales y su relación con la concentración en suero materno de la PAPP-A en el primer trimestre de embarazo.²⁵ Mediante un estudio de cohortes prospectivo observaron cómo, las mujeres que presentaban valores de PAPP-A por debajo del percentil 5 en la semana 8-14 de gestación, tenían un riesgo elevado de CIR, parto Pretermino, preeclampsia (OR= IC 95%, 1,6-5,5) y fetos muertos. Este estudio llega a la conclusión de que la concentración de la PAPP-A, como proteína específica del trofoblasto que regula la función IGF, es altamente predictiva de posteriores complicaciones perinatales en la gestación. Esta observación implica que estos eventos adversos que aparecen al final del embarazo, pueden ser determinados en el primer trimestre, cuando el control del sistema IGF es crítico para el correcto desarrollo placentario y que mujeres con alto riesgo de desarrollar complicaciones perinatales como la preeclampsia pueden ser identificadas en etapas tempranas del embarazo.

Entre los estudios más recientes, destacan el realizado por Zwahlen et al, en el 2011 que compara la alteración de marcadores placentarios versus marcadores no-placentarios en el primer trimestre en mujeres gestantes que posteriormente desarrollaron preeclampsia, observando una clara asociación de niveles bajos de la PAPP-A con la preeclampsia, y niveles elevados de

²⁵ Leyre Navarro Echevarría. CRIBADO PRECOZ BIOQUÍMICO Y ECOGRÁFICO DE LA PREECLAMPSIA Y DE OTRAS COMPLICACIONES GESTACIONALES. Tesis doctoral Universidad de Madrid.,2011

inhibina A y activina A con la misma. Spencer y colaboradores publicaron en el año 2012, un estudio casos-control que comparo los niveles de la PAPP-A en el primer trimestre (11-13 semanas de gestación) entre 47.770 gestantes sanas y 224 gestantes que desarrollaron preeclampsia, obteniendo niveles significativamente mas bajos en PAPP-A en las pacientes preeclámpicas. A pesar de estos resultados, no considera que la PAPP-A, como marcador aislado, sea un fuerte marcador predictivo de la preeclampsia, añadiendo la necesidad de asociarlo a un estudio eco-Doppler de las arterias uterinas en el primer y/o segundo trimestre de gestación.

Con respecto a los estudios realizados combinando la determinación de la PAPP-A y el estudio Doppler, caben destacar los publicados por Pilalis et al, en el año 2011, y el de Spencer et al también publicados ese mismo año.²⁶

Pilalis et, 2010, realizaron un estudio prospectivo con 878 gestantes a las que siguieron su evolución durante todo el embarazo. A todas se les determino los niveles de PAPP-A y el IP de las arterias uterinas mediante estudio Doppler, en el primer trimestre del embarazo (11-14 semanas). El IP de la arteria uterina ≥ 95 percentil y la PAPP-A ≤ 10 percentil predijeron el 23 % de los casos de preeclampsia y el 43% de los casos de abrupto placentae. Obteniendo como conclusión que la combinación de la historia materna con el estudio Doppler de las arterias uterinas y los niveles de la PAPP-A obtiene mejores resultados predictivos que cuando se utilizan por separado.

En el estudio de Spencer y colaboradores evaluaron las medidas de la PAPP-A y la proteína placentaria 13 (PP-13) en el primer trimestre y el IP de las arterias uterinas en el segundo trimestre de gestación en pacientes sanas y pacientes con preeclampsia, obteniendo como resultados, un mayor

²⁶ Leyre Navarro Echevarría. CRIBADO PRECOZ BIOQUÍMICO Y ECOGRÁFICO DE LA PREECLAMPSIA Y DE OTRAS COMPLICACIONES GESTACIONALES. Tesis doctoral Universidad de Madrid.,2011

valor predictivo de preeclampsia al asociar los datos obtenidos de la asociación de los valores de la PP-13 junto con el Doppler

2.6.- β -HCG Y PREECLAMPSIA

La evolución del conocimiento de la naturaleza biológica, fisiológica y química de la HCG ocupa un lugar importante en la historia de la obstetricia.

Resulta interesante señalar que se descubrió por primera vez en la especie humana que la formación de dicha hormona está limitada a los primates. A Hirose (1919) se atribuye la demostración de un efecto trófico de fragmentos de tejido placentario humano sobre los ovarios y el útero del conejo; asimismo, la demostración de la hormona del embarazo en la orina de mujeres embarazadas por Ascheim y Zondek (1972)²⁷ forjó las bases para la consideración original de la detección de HCG en la orina como una prueba de embarazo. En 1938 Gey y colaboradores establecieron el origen placentario de la HCG; estos autores demostraron la producción de la hormona por células del trofoblasto mantenidas en cultivo tisular.

La HCG es una hormona glicoproteína que se produce casi exclusivamente durante el embarazo, en el sincitio de la placenta, con actividad biológica idéntica a la de la hormona luteinizante (LH).

Se trata de una glucoproteína con un elevado contenido de hidratos de carbono (30%), la molécula es un heterodímero, compuesto por 2 subunidades distintas, designadas como alfa y beta, que están unidas por enlaces no covalentes, y se mantienen unidas mediante fuerzas electrostáticas e hidrofóbicas. No existe actividad biológica intrínseca de las subunidades separadas.

²⁷ Leyre navarro Echevarría. Cribado precoz bioquímico y ecográfico de la preeclampsia y de otras complicaciones gestacionales. Tesis doctoral universidad de Madrid. Madrid – España. 2011

La síntesis de las cadenas alfa y beta de la HCG se regula independientemente. Un solo gen codifica las subunidades alfa, sin embargo existen ocho genes separados, en el cromosoma 9, que codifican la β -HCG. La tasa de síntesis de las subunidades beta es limitante en la formación de la molécula completa de la HCG ya que hay un exceso de subunidades alfa de la HCG en la placenta y en el plasma de las mujeres embarazadas, en tanto que las subunidades beta de la HCG están presentes en el plasma en cantidades pequeñas e indetectables. La molécula completa de HCG se sintetiza principalmente en el sincitiotrofoblasto. Es posible, que la GnRH que se produce en los citotrofoblastos actúe de forma paracrina a nivel del sincitiotrofoblasto estimulando la secreción de HCG de modo análogo a la estimulación de la liberación hipofisaria de LH por parte de la GnRH hipotalámica. Además, se piensa que la interleuquina 6 que se produce en los trofoblastos también estimula la síntesis de HCG.

En el momento de la invasión trofoblástica en el endometrio por parte del Blastocisto, las células trofoblásticas sincitiales secretan gonadotropina coriónica en los líquidos maternos. La secreción de esta hormona puede empezar a comprobarse ocho días después de la ovulación, precisamente cuando el huevo se implanta en el endometrio.

Después, el ritmo de secreción aumenta con rapidez, para alcanzar el máximo al cabo de unas seis a nueve semanas después de la ovulación; y disminuye hasta un valor relativamente bajo a las dieciséis a veinte semanas después de la ovulación.

El papel mejor conocido de la HCG en el embarazo, es el rescate y mantenimiento de la función del cuerpo lúteo durante las etapas iniciales en la gestación, esto es, la producción continua de progesterona. La gonadotropina coriónica producida por el trofoblasto sirve para rescatar el cuerpo lúteo y promover la formación de progesterona por el ovario hasta el

momento en que el trofoblasto pueda sintetizar cantidades suficientes de progesterona con el fin de mantener el embarazo.

Parece existir otra importante función de la HCG, y es su papel en la diferenciación sexual masculina. La secreción de testosterona testicular fetal es máxima en el mismo estadio de la gestación en el que la tasa de secreción placentaria de HCG alcanza sus mayores niveles. Así, en un momento crítico en la diferenciación sexual del feto masculino, la HCG en el plasma fetal actúa como un sustituto de la LH y estimula la síntesis de testosterona por las células de Leydig de los testículos fetales y promueve así, la diferenciación sexual masculina.

La hipertensión gestacional y el retraso del crecimiento intrauterino son la consecuencia de la dañada placentación esperada por la inadecuada invasión del trofoblasto en las arterias espirales. Niveles bajos de las proteínas placentarias en suero materno, a las 10-14 semanas de embarazo, pueden ser un marcador de la inadecuada placentación y esto, puede ser la explicación, de la asociación de niveles bajos de β -HCG y el posterior desarrollo de la hipertensión inducida por el embarazo y el retraso de crecimiento intrauterino.

En cuanto a los estudios realizados acerca de la relación que puede existir entre la β - HCG y la preeclampsia, los resultados obtenidos hasta el momento actual no son muy concluyentes.

En el estudio, ya comentado anteriormente en relación con la PAPP-A, realizado en el año 2010 por Nicolaides y colaboradores, se vio que los niveles de β -HCG en suero materno disminuyen en los embarazos que, posteriormente, desarrollaran complicaciones gestacionales, como aborto,

CIR, HTG o diabetes gestacional, con diferencias significativas en aquellas que presentaban HTG y diabetes gestacional.²⁸

En el otro estudio, también ya comentado anteriormente, con referencia a la PAPP-A y la preeclampsia, publicado por la Universidad de Cambridge en el año 2011, se vio que los niveles de β -HCG no tenían valor predictivo para el posterior desarrollo de preeclampsia u otras complicaciones perinatales.

En el trabajo publicado en el año 2009 por el grupo mejicano de Roiz-Hernández, se estudio el valor predictivo de preeclampsia de la β -HCG en el segundo trimestre en una población general sin factores de riesgo de patología hipertensiva gestacional, obteniéndose resultados concluyentes, considerando la β -HCG en el segundo trimestre como un factor predictor de la preeclampsia.

Así, Canini y colaboradores en el trabajo publicado en el 2010, en el que estudian la relación de la PAPP-A y la β -HCG en el primer trimestre con el desarrollo posterior de CIR o preeclampsia, en el análisis multivariable encuentran que la β -HCG es factor predictor independiente de la HTG y la preeclampsia.

Sin embargo los estudios publicados por Spencer y colaboradores y el grupo de trabajo de Toal de la Universidad de Toronto, no obtienen resultados estadísticamente significativos al relacionar los niveles en suero materno de β -HCG y la preeclampsia en el primer trimestre y en el segundo trimestre respectivamente.

2.7.- PROTEINA C REACTIVA (PCR) Y PREECLAMPSIA

La PCR fue descubierta por William Tillet y Thomas Francis en el Instituto Rockefeller, y debe su nombre a la capacidad para precipitar el polisacárido

²⁸ Leyre Navarro Echevarría. Cribado precoz bioquímico y ecográfico de la preeclampsia y de otras complicaciones gestacionales. Tesis doctoral Universidad de Madrid. Madrid – España. 2011

C del *Streptococcus pneumoniae*. Esta proteína pertenece a la familia de las pentaxinas, posee cinco subunidades idénticas codificadas por un solo gen ubicado en el cromosoma 1; estas unidades se asocian para formar una pentámera estable, con un peso molecular de aproximadamente 118 KD.²⁹

La PCR es un reactante de fase aguda que se incrementa ante la presencia de un proceso inflamatorio. Es sintetizada por los hepatocitos y se encuentra normalmente como un constituyente traza de plasma. Los valores normales en suero son de 0,02- 0,20 mg/dl en el adulto y se determina mediante nefelometría entre otros métodos. El rediseño de la determinación de la PCR, con una mejora sustancial en la sensibilidad mediante el uso de nuevos ensayos de inmuno análisis y quimioluminiscencia sumado a la automatización del test, han permitido obtener una prueba denominada “ultrasensible”.

Investigaciones previas han demostrado que la PCR normalmente estimula el sistema del complemento por vía alterna y se han relacionado sus incrementos durante traumatismos y Sepsis con incremento de la morbi-mortalidad, sobre todo en pacientes con pancreatitis agudas. La PCR ha sido utilizada en investigaciones, como diagnóstico temprano de Sepsis neonatal y se ha correlacionado de manera significativa con la presencia de bacterias gramnegativas en pacientes infectados.

Asimismo, ha sido utilizada como parámetro de detección de infecciones, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 77%. También ha sido notable el creciente interés en la determinación sérica cuantitativa de la PCR en pacientes Inmuno comprometidos, que cursan con un episodio febril. En pacientes oncológicos se ha demostrado la estabilidad de la PCR durante el

²⁹ Leyre Navarro Echevarría. CRIBADO PRECOZ BIOQUÍMICO Y ECOGRÁFICO DE LA PREECLAMPSIA Y DE OTRAS COMPLICACIONES GESTACIONALES. Tesis doctoral Universidad de Madrid.,2011

proceso neoplásico, la quimioterapia y la transfusión de derivados sanguíneos.

Por otro lado, se ha determinado que la PCR es un indicador confiable de infección en meningitis, pielonefritis, infección del tracto respiratorio alto y de algunas enfermedades malignas y se ha mencionado que una concentración sérica elevada de la misma es una evidencia inequívoca de un proceso de daño tisular y, por ser inespecífica, sus valores pueden ser interpretados con la asociación del cuadro clínico.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios acerca de la relación entre la PCR y la patología cardiovascular. Se ha demostrado que una PCR marginalmente elevada constituye un factor de riesgo independiente para un infarto de miocardio. En los pacientes con un infarto agudo de miocardio, sin otras causas para una elevación anormal, la PCR elevada representa un riesgo adicional. Asimismo, también se ha demostrado una fuerte asociación entre los niveles elevados de PCR en la sangre y el riesgo de aparición posterior de hipertensión, lo que indica que los niveles de PCR están asociados temporalmente con el futuro desarrollo de hipertensión.

En cuanto a la asociación de la PCR y la preeclampsia, según varios estudios recientes la PCR puede jugar un papel importante en la respuesta inflamatoria característica de la preeclampsia.

En la embarazada con preeclampsia se ha observado una exagerada respuesta inflamatoria con respecto a la embarazada normotensas. Así, en la gestante con preeclampsia se activan una serie de factores de inflamación como los leucocitos, los radicales libres de oxígeno, citoquinas, el factor- α de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6). La elevación de la PCR en esta respuesta inflamatoria sistémica, es un tema controvertido que está llevando a la realización de numerosos estudios de investigación.

Terán et al, en un estudio casos-control, concluyeron que la PCR era un 66% mayor en mujeres con preeclampsia que en los controles. Wolf et al, en un estudio prospectivo casos-control demostró que las mujeres con una PCR > 4,1 mg/L presentaban mas riesgo de preeclampsia que las mujeres con una PCR < 1,1 mg/L, y en el año 2004 Qiu et al, en otro estudio prospectivo, confirmaron este hecho.³⁰

Por tanto, se podría afirmar que la PCR juega un papel importante como marcador de la preeclampsia. El tema que continua en estudio es si la PCR podría ser empleada como marcador precoz de la preeclampsia en el primer trimestre del embarazo.

Tjoa et al, publicaron un trabajo en el año 2010, con 107 mujeres sin factores de riesgo de preeclampsia, en las que determinaron la PCR en el primer trimestre de la gestación, mostrando una clara elevación de la PCR en las 6 mujeres que desarrollaron preeclampsia y confirmando el valor predictor de la PCR para la preeclampsia.

2.8.- PEPTIDO B NATRIURETICO (BNP) Y PREECLAMPSIA

El péptido tipo B natriuretico (BNP) es una neurohormona cardiaca liberada desde la membrana granular en los ventrículos cardiacos en respuesta al aumento de la volemia, al aumento de la presion miocardica y a diferentes problemas fisiopatologicos cardiacos, como es la insuficiencia cardiaca. El sistema de los péptidos natriuretico y el de la renina-angiotensina interaccionan regulando la presion arterial.

Los péptidos natriuretico (ANP, BNP, CNP) ejercen sus efectos biológicos ligándose a receptores específicos en las superficies celulares endoteliales, epiteliales y de las células musculares de los vasos. El péptido tipo A

³⁰ Leyre Navarro Echevarría. CRIBADO PRECOZ BIOQUÍMICO Y ECOGRÁFICO DE LA PREECLAMPSIA Y DE OTRAS COMPLICACIONES GESTACIONALES. Tesis doctoral Universidad de Madrid. Madrid España. 2011

natriuretico (ANP) y el BNP, se unen a un receptor ligado a la guanilil-ciclasa, el receptor RPN-B. Los tres péptidos son eliminados de la circulación por el receptor RPN-C y degradados por la enzima endopeptidasa neutra 24.11 (EPN). Los receptores RPN-A, RPN-B, RPN-C, actuando a través de la guanosina-trifosfato (GTP) incrementan la generación del GMP cíclico (GMPc), siendo esta sustancia la responsable del efecto natriuretico, de la vasodilatación arterial y venosa al abrir los canales de potasio y facilitar la hiperpolarización vascular, así como la liberación de la endotelina. La endopeptidasa neutra es una metalo enzima ligada a la membrana la cual contiene zinc en su centro activo, el cual funciona degradando los péptidos endógenos. Esta enzima, que es la principal de los péptidos vasodilatadores, incluyendo al ANP, BNP, CNP, sustancia P, bradiquinina y adreno modulina, se localiza principalmente en el riñón.

Los niveles del BNP están elevados en las enfermedades relacionadas con el deterioro de la función cardíaca, especialmente la ventricular izquierda.

El BNP es sintetizado como pro-hormona denominada proBNP. Tras la estimulación de los cardiomiocitos, el proBNP es escindido por una proteasa en proBNP inactivo (NT-proBNP) y la hormona biológicamente activa BNP. Ambos péptidos son liberados a la circulación sanguínea. La vida media biológica del NT-proBNP es de 60-120 minutos y la del BNP es de 20 minutos.³¹

En base al conocimiento que el BNP plasmático se incrementa en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), numerosos estudios han sido dirigidos a estimar su valor diagnóstico y su utilidad en la ICC. Davis et al han reportado que la elevación del BNP es un excelente discriminador de la

³¹ Leyre Navarro Echevarría. CRIBADO PRECOZ BIOQUÍMICO Y ECOGRÁFICO DE LA PREECLAMPSIA Y DE OTRAS COMPLICACIONES GESTACIONALES. Tesis doctoral Universidad de Madrid. Madrid – España. 2011

disnea cardiaca y no cardiaca. Harrison et demuestran que el BNP es capaz de predecir futuros eventos cardiacos en los pacientes que ingresan por disnea a las emergencias. De Lemos 2009, señalan que la elevación de BNP predice la mortalidad a lo largo del espectro de los síndromes coronarios agudos.

Como ya se ha comentado anteriormente, los cambios producidos por la preeclampsia en el sistema cardiovascular se relacionan básicamente con un mayor pos carga cardiaca causada por hipertensión. La hipertensión es consecuencia lógica del vasoespasmo arteriolar, que produce una disminución de la capacidad del sistema vascular y por tanto del volumen plasmático, en oposición al aumento fisiológico gestacional. Estos cambios van a producir una modificación de la estructura y función del ventrículo izquierdo, reflejándose en un aumento de los niveles en plasma del ANP y BNP. Este hecho ha sido motivo de estudio en los últimos años.

Así Bogí 2011, concluye que la determinación del BNP puede ayudar a discriminar a las pacientes con preeclampsia con repercusión de la función ventricular. Itoh et al detectaron un aumento significativo del BNP en mujeres con preeclampsia en comparación con mujeres con gestación normal y en no gestantes. Pouta et al también demostraron un aumento de los péptidos natriuretico en mujeres con preeclampsia, con mayor elevación en gestantes con preeclampsia severa. Okuno et al demostraron un aumento de los niveles de BNP en comparación con los niveles de BNP de estas mismas mujeres en el periodo puerperal.

Resnik en 2010, en un estudio realizado en el año 2009 con 118 mujeres embarazadas con control de niveles en plasma del BNP desde el primer trimestre del embarazo hasta el momento del parto, obtuvieron como resultados concluyentes una disminución del BNP (< 200pg/ml) en las gestantes sanas, y un aumento en las gestantes con preeclampsia, siendo este aumento mas marcado en preeclampsia severa.

En conclusión, la preeclampsia puede ir asociada a alteraciones en la función y estructura del ventrículo izquierdo así como a alteraciones plasmáticas de los péptidos natriuretico. La determinación de los péptidos natriuretico en plasma puede tener importantes implicaciones para el manejo de las pacientes con preeclampsia, ya que la elevación de estos, nos indicara la necesidad de un control mas estrecho de estas pacientes por la disfunción cardíaca que pueden presentar.

2.9 - CISTATINA C Y PREECLAMSIA

La cistatina C es una proteína no glicosilada producida por las células nucleadas, que se filtra libremente en el glomérulo y es catabolizada en los túbulos proximales. La cistatina C es un inhibidor endógeno de la cisteína-proteasa que pertenece al tipo 2 de la súper familia de las cistatinas. Su forma madura y activa está constituida por una sola cadena polipeptidica no glicosilada de 120 aminoácidos, con una masa molecular de 13,3 k Da. La cistatina C está presente en casi todos los fluidos biológicos, siendo especialmente abundante en el líquido cefalorraquídeo, plasma seminal y leche.

El gen que codifica la cistatina C, miembro de la familia de genes de cistatina agrupados en el cromosoma 20p11.2, sufre una mutación puntual que da lugar a una proteína mutante, la cual en la posición 68, sustituye la leucina por la glutamina. La cistatina C mutante tiene mayor tendencia a agregarse en relación con los aumentos de temperatura.

El empleo de la cistatina C como marcador de la función renal es la aplicación clínica más estudiada, aunque recientemente su utilidad como posible factor de riesgo cardiovascular ha despertado también gran interés. Además la aportación de esta proteína al diagnostico de enfermedades del sistema nervioso central ha sido igualmente objeto de estudio, debido a su presencia en el liquido cefalorraquídeo.

2.9.1.- Cistatina C: Marcador de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG)

La TFG se considera el mejor indicador de la función del riñón y su valor se reduce antes de la aparición de los síntomas de fallo renal. La medida de sustancias endógenas para estimar la TFG es la práctica más común. La cistatina C presenta ciertas características que resultan adecuadas para su empleo como marcador endógeno de la TFG.

- Su producción por las células nucleadas es estable, por lo que los niveles son constantes y además no están influidos por la reacción inflamatoria de fase aguda.
- Se filtra libremente en glomérulo, no se secreta en los túbulos y no se excreta por ninguna otra vía.
- Es absorbida y catabolizada en los túbulos proximales y no hay reabsorción en la circulación sanguínea.
- Su concentración no se ve influenciada por la edad, sexo, la masa muscular o la ingesta de proteínas. Además, en su cuantificación no interfieren sustancias que pueden estar presentes en el suero, como las proteínas y la bilirrubina.

La ventaja de la cistatina C como marcador de función renal frente a otros marcadores usualmente empleados, como la creatinina sérica o la aclaramiento de creatinina, es su mayor sensibilidad a pequeños cambios del filtrado glomerular, lo que permite la detección temprana del fallo renal agudo.

En el desarrollo de la preeclampsia se reducen la perfusión renal y la TFG, ya que el endotelio glomerular es muy sensible a la vasoconstricción

producida por la preeclampsia, lo que explica la constancia de la proteinuria y la lesión anatomopatológica típica: la endoteliosis glomerular.³²

En los últimos años se ha estudiado la utilidad de la determinación de la cistatina C como marcador de la alteración renal en la gestante con preeclampsia. Se han presentado varios estudios en los que se pone en evidencia la elevación de los niveles de cistatina C en las gestantes con preeclampsia en comparación con las mujeres gestantes sanas. Stevens et al en un trabajo realizado en el 2010

, demuestra la agudeza diagnóstica de la preeclampsia mediante la determinación de los niveles séricos de la cistatina C frente a la determinación de creatinina y ácido úrico en plasma. Este mismo autor dos años más tarde, realiza un estudio correlacionando los niveles de cistatina C en mujeres embarazadas sanas, mujeres con hipertensión y mujeres con preeclampsia, obteniendo como conclusión del estudio la demostración de que la cistatina C no solo es útil como marcador precoz de la aparición de la disfunción renal en la preeclampsia, sino también, como marcador del grado de lesión glomerular, por lo que propone la cistatina C como marcador en el seguimiento de la preeclampsia.

2.10.- COLESTEROL Y PREECLAMPSIA

El colesterol es un lípido encontrado en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo. Se encuentra en altas concentraciones en el hígado, médula espinal y cerebro, variante de la colesterina.

El nombre de colesterol procede del griego chole (bilis) y stereos (sólido), por haberse identificado por primera vez en los cálculos de la vesícula biliar. El colesterol es un lípido esteroide, molécula de ciclopentanoperhidrofenantreno, constituida por cuatro carbociclos

³² Leyre Navarro Echevarría. CRIBADO PRECOZ BIOQUÍMICO Y ECOGRÁFICO DE LA PREECLAMPSIA Y DE OTRAS COMPLICACIONES GESTACIONALES. Tesis doctoral Universidad de Madrid. Madrid - España. 2011

condensados o fundidos: dos radicales metilos, una cadena alifática, un grupo hidroxilo y una insaturación entre los carbonos. El ser humano obtiene el colesterol a través de dos vías:

- Vía exógena: directamente a través de los alimentos. Los alimentos que contienen colesterol son exclusivamente de origen animal, sobre todo la yema de huevo, hígado, sesos y carnes rojas.
- Vía endógena: es la síntesis en el hígado, las dos terceras partes.

La biosíntesis del colesterol tiene lugar predominantemente en el citoplasma de los hepatocitos.

Los pasos principales de la síntesis del colesterol son:

1.- El acetil-CoA se convierte en mevalonato: la ingesta de ácidos grasos saturados de cadena larga produce hipercolesterinemia.

2.- El mevalonato se convierte en escualeno mediante reacciones sucesivas de transferencia de grupos prenilo.

3.- El escualeno se transforma en lanosterol.

4.- El lanosterol se convierte en colesterol en unas 21 etapas sucesivas.

El transporte del colesterol se realiza mediante lipoproteínas.

2.10.1.- Funciones del colesterol

El colesterol es imprescindible para la vida por sus numerosas funciones:

- Estructural: como componente muy importante de las membranas plasmáticas.

- Precursor de la Vitamina D.
- Precursor de las hormonas sexuales.
- Precursor de las hormonas corticoides.
- Precursor de las sales biliares.

2.10.2.-Hipercolesterolemia

El colesterol debe mantenerse en una concentración sanguínea o colesterolemia apropiada, sobre todo la fracción de lipoproteínas LDL, que son las lipoproteínas de baja densidad sintetizadas en el hígado cargadas de colesterol.

El aumento de colesterol por encima de ciertos niveles recomendables se llama hipocolesterolemia y está relacionado causalmente con la arterioesclerosis, elevando el riesgo de sufrir un evento cardiovascular grave.

En España la máxima concentración de colesterol en sangre recomendada es más elevada que en Estados Unidos, como lo indica la Sociedad Española de Arterioesclerosis:

- Colesterol < 200 mg/dl: bajo riesgo cardiovascular.
- Colesterol entre 200 y 300 mg/dl: riesgo intermedio.
- Colesterol > de 300 mg/dl: alto riesgo.

El colesterol total, las lipoproteínas y los triglicéridos se encuentran aumentados de manera moderada durante el embarazo. Estas alteraciones se deben principalmente al aumento de estrógenos y se normalizan en el postparto. Sin embargo, las pacientes que tienen hipercolesterolemia previa al embarazo pueden sufrir una exacerbación de la misma.

Recientemente se ha sugerido como factores de riesgo para presentar preeclampsia el incremento de colesterol LDL y la disminución del colesterol HDL.

Se ha observado en varios estudios que las mujeres que desarrollan preeclampsia a lo largo de la gestación, presentan niveles elevados de lípidos en suero desde el inicio de la gestación, fenómeno que no se ha observado en las mujeres que van a presentar hipertensión gestacional aislada. La hiperlipidemia favorece producción de peróxidos lípidos y altera el balance de los componentes vasoactivos, dando lugar a la alteración endotelial y a la vasoconstricción. Ravi Thadhani et 2010, realizaron un estudio sobre la relación entre el índice de masa corporal (IMC), el incremento del nivel de colesterol en plasma y el desarrollo de patología hipertensiva gestacional; obteniendo como resultados una relación entre el IMC aumentado con la aparición de hipertensión gestacional y la relación de hiperlipidemia con la aparición de preeclampsia.

En la literatura se encuentran varias líneas de evidencia que apoyan la asociación de la hipercolesterolemia con la aparición de la preeclampsia. La primera: se ha demostrado la presencia de hipercolesterolemia en el primer trimestre de embarazo en mujeres que desarrollaran preeclampsia. La segunda: los vasos placentarios de mujeres con hipercolesterolemia están afectados por lesiones arterioescleróticas. La tercera: los productos procedentes de la peroxidación de los lípidos van a favorecer el daño endotelial y la vasoconstricción. Por último, la hipercolesterolemia forma parte de síndrome insulino-resistente, estando la insulino-resistencia asociada a la preeclampsia

Por todo lo comentado anteriormente, se cree que la hipercolesterolemia en estados pregestacional es y en estados tempranos de la gestación podría ser un marcador de la susceptibilidad a padecer preeclampsia.

5. MATERIALES Y METODOS

Tipo de estudio

- Descriptivo
- Analítico

Área de Estudio

Área de Ginecología y obstetricia del Hospital Regional y docente Isidro Ayora de la ciudad de Loja, perteneciente al MSP del Ecuador, considerado como un centro de referencia de segundo nivel de la Región Sur del Ecuador.

Universo

Pacientes Hospitalizadas en el Área de Ginecología y Obstetricia del HIAL que se encontraron en el segundo y tercer trimestre de gestación durante los meses de abril-julio del 2012.

Muestra.

Estuvo conformado por 40 embarazadas hospitalizadas, que cumplieron los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión.

- Gestantes que aceptaron entrar en el estudio previo consentimiento informado.
- Edad Gestacional entre las 12 a 40 semanas
- Con antecedentes familiares de patología hipertensiva
- Sin antecedentes personales de enfermedad hipertensiva
- Sin ninguna patología asociada al embarazo
- Gestantes de cualquier paridad y edad cronológica
- Obesidad materna

Criterios de exclusión

- Gestantes con antecedente de daño renal
- Gestantes con hipertensión crónica
- Gestantes con algún impedimento psicológico

TECNICAS Y PROCEDIMIENTO

Con el consentimiento de la paciente, se aplicó la hoja de recolección de datos, y se procedió a recolectar las muestras de sangre y de orina, con los que se realizó los exámenes de laboratorio, para valorar las concentraciones séricas de urea, creatinina, ácido úrico y el calcio urinario en orina de 24 horas, los exámenes de laboratorio se los realizo en el Hospital Isidro Ayora, y en un laboratorio particular el calcio urinario, obtenidos estos resultados, se hizo un seguimiento directo de la paciente en los días y semanas posteriores, mediante vía telefónica y controles subsecuentes, hasta la terminación de la gestación, para determinar si la embarazada, desarrollo alguna patología hipertensiva, obtenida esta información se continuo con el análisis de resultados y a la elaboración del informe final

ANALISIS ESTADISTICO

La tabulación de la información se la realizo, en base a tablas de frecuencia, y gráficos, para un análisis y descripción.

6. ANALISIS DE RESULTADOS

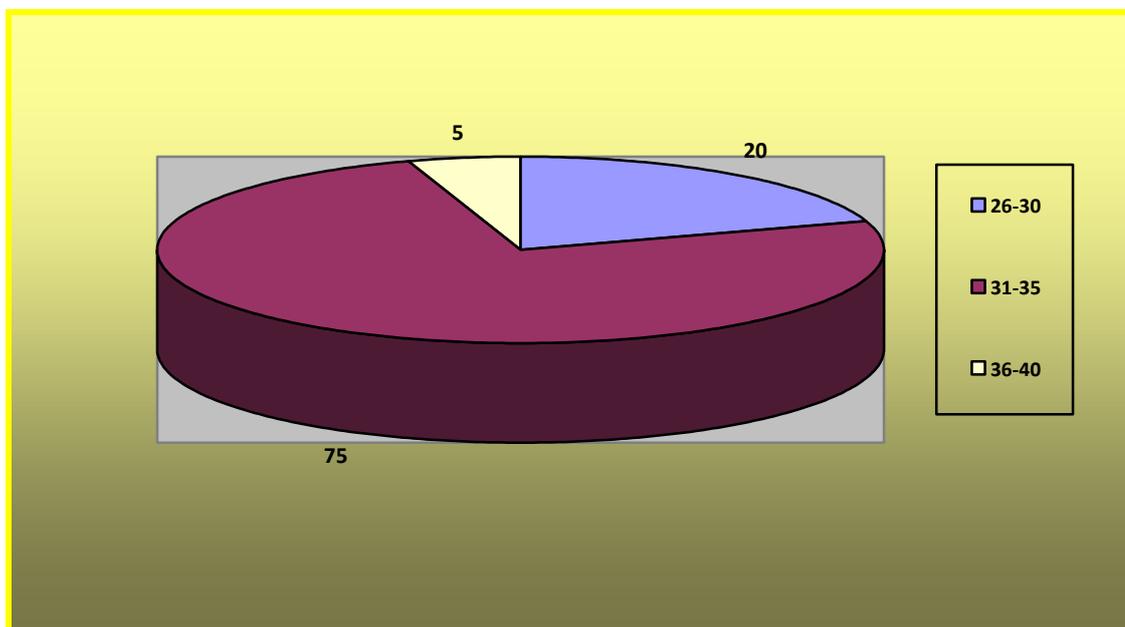
CUADRO 1

Edad gestacional en el momento que se recolecto la muestra.

Edad gestacional / recolección de muestra	f	%
13-20	0	0
21-25	0	0
26-30	8	20
31-35	30	75
36-40	2	5
TOTAL	40	100%

Fuente: Pacientes Hospitalizados de GO del HIAL

Autor: Dra. Carla Rojas



La mayor parte de pacientes en las que se realizo la investigación se encontraron entre las 31-35 semanas de gestación 30 (75%), 8 entre las 26 a 30 semanas (20%) y solo 2(5%) entre las 36 a 40 semanas

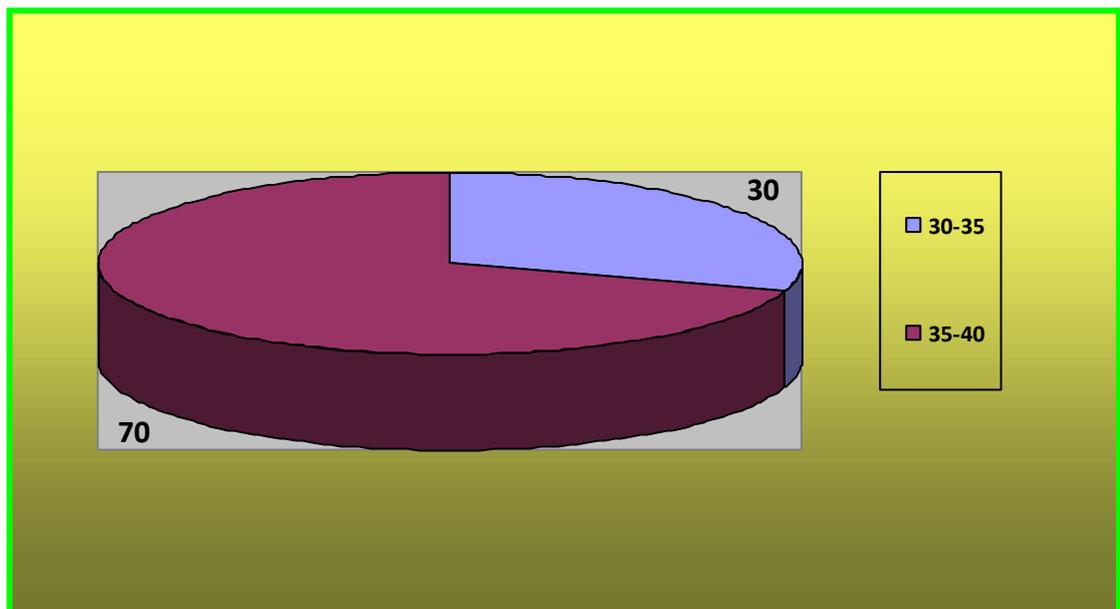
CUADRO 2

Edad gestacional en el momento de la terminación del embarazo

Edad gestacional/ terminación del embarazo	f	%
Menos de 30 sem.	0	0
30-35	12	30
35-40	28	70
Más de 40 sem.	0	0
TOTAL	40	100

Fuente: Pacientes Hospitalizados en GO del H IAL

Autor: Dra. Carla Rojas



La culminación de la gestación en estas pacientes en su mayor parte se realizó en una edad gestacional comprendida entre las 35 a 40 semanas en un 75%(28 pacientes) y entre las 30 a 35 semanas en un 30%.

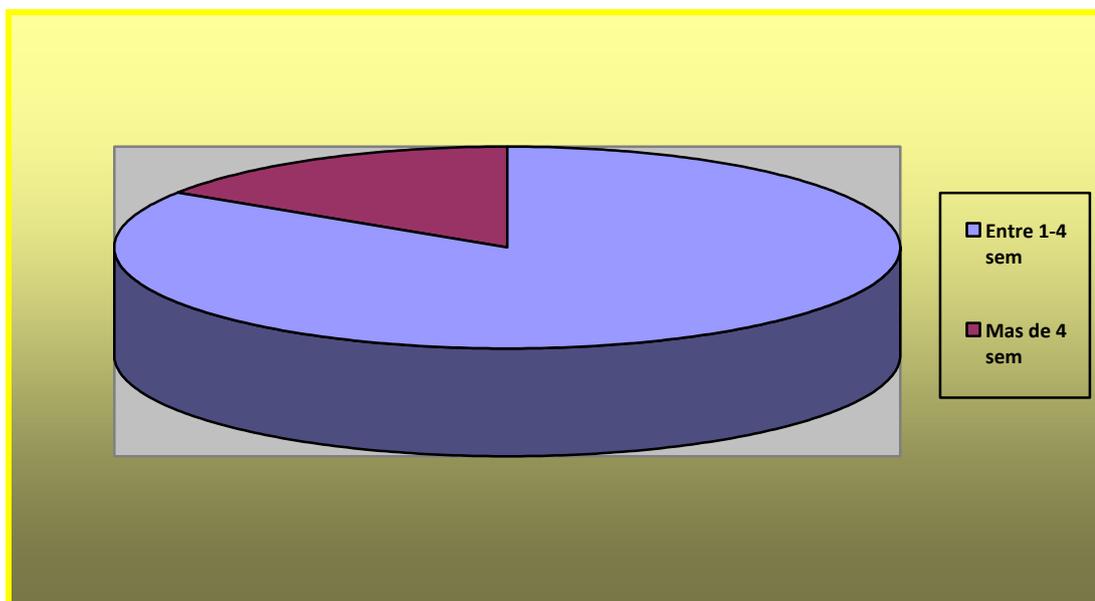
CUADRO 3

Tiempo transcurrido en semanas luego de haber recolectado las muestras y el desarrollo de alguna patología hipertensiva del embarazo

Edad gestacional / recolección de muestra.	f	%
Menos de 1 semana	0	0
Entre 1-4 semanas	16	84.21
Mas de 4 semanas	3	15.79
TOTAL	19	100%

Fuente: Pacientes Hospitalizados en GO del HIAL

Autor: Dra. Carla Rojas



El tiempo transcurrido en semanas entre que se recogió la muestra y la aparición de alguna patología hipertensiva del embarazo en este grupo de 19 pacientes, fue entre 1 a 4 semanas en un 84.21%, en solo 3(15.79%) mas de 4 semanas.

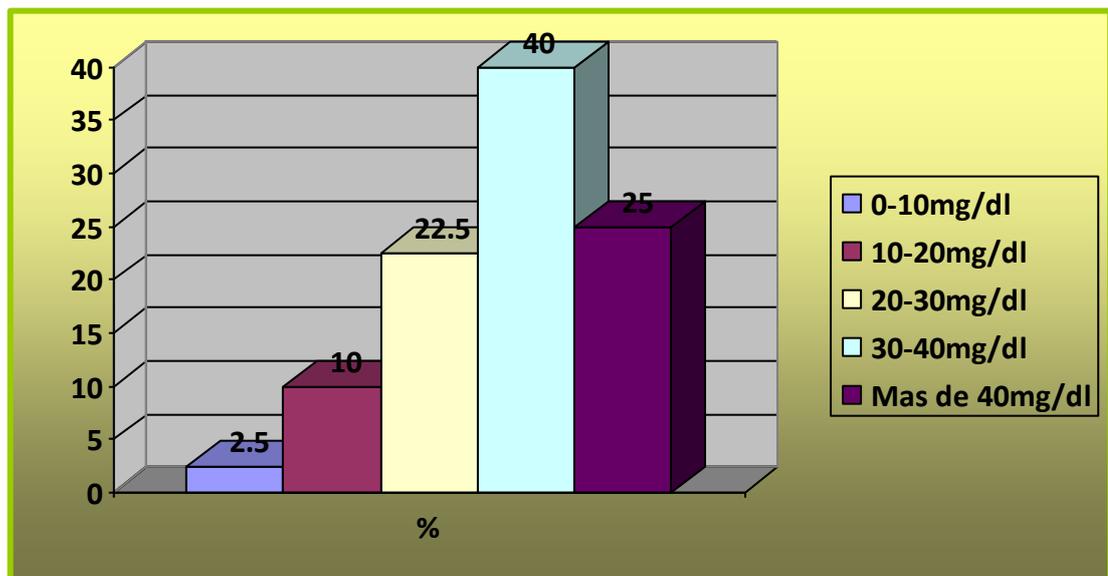
CUADRO 4

Distribución de pacientes gestantes en relación a las concentraciones de urea sérica.

Urea en mg/dl	f	%
0-10mg/dl	1	2.5
10-20mg/dl	4	10.0
20-30mg/dl	9	22.5
30-40mg/dl	16	40.0
Mas de 40mg/dl	10	25.0
TOTAL	40	100%

Fuente: Pacientes Hospitalizados en GO del HIAL

Autor: Dra. Carla Rojas



Las concentraciones de urea sérica en las 40 pacientes que se realizó el estudio, se encontraron en su mayor parte entre los 30 a 40mg/dl en 16 (40%), mas de 40 mg/dl en 10(25%), entre 20 a 30mg/dl en 9(22.5%), entre 10 a 20mg/dl en 4(10%) y solo e 1(5%) paciente se encontró por debajo de los 10mg/dl.

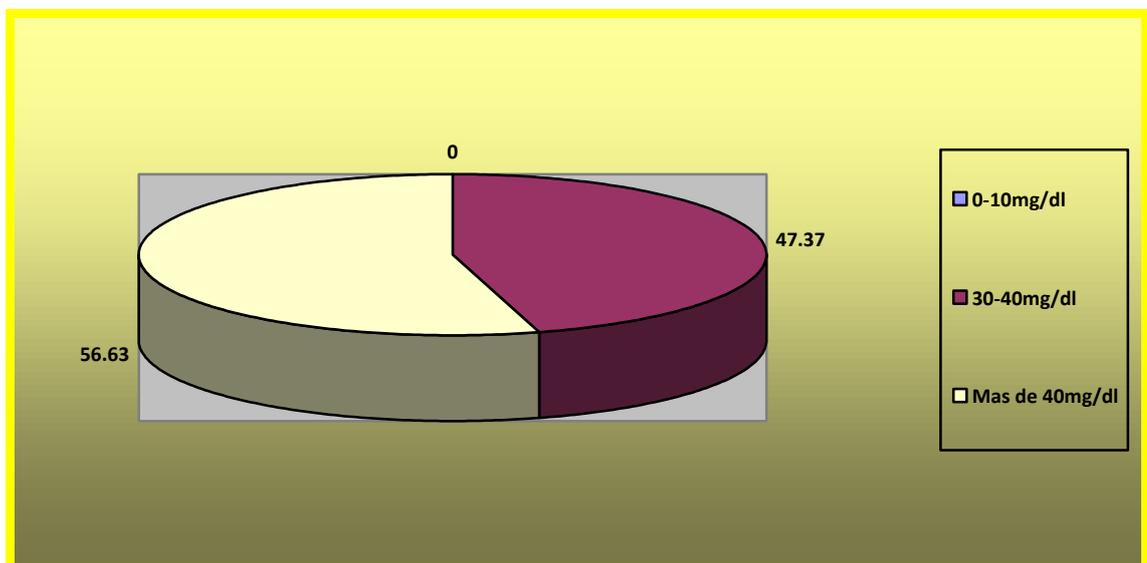
CUADRO 5

Distribución de pacientes gestantes que desarrollaron alguna patología hipertensiva del embarazo, según las concentraciones de urea sérica

Urea en mg/dl	Patología hipertensiva del embarazo	%
	f	
0-10mg/dl	0	0
10-20mg/dl	0	0
20-30mg/dl	0	0
30-40mg/dl	9	47.37
Mas de 40mg/dl	10	52.63
TOTAL	19	100%

Fuente: Pacientes Hospitalizados en GO del HIAL

Autor: Dra. Carla Rojas



De las 19 pacientes que presentaron patología hipertensiva del embarazo 10 (52.63%) presentaron valores mayores de 40mg/dl, y 9(47.37%) , valores entre 30 a 409mg/dl

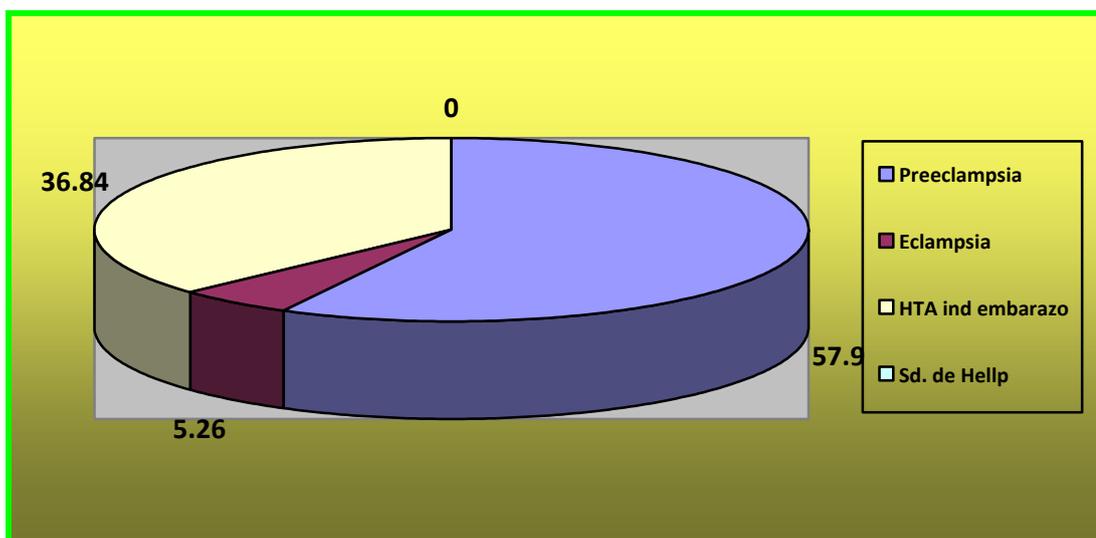
CUADRO 6

Distribución de pacientes gestantes, según el tipo de patología hipertensiva desarrollada, en relación a las concentraciones de urea sérica

Urea en mg/dl	Preeclampsia	Eclampsia	HTA ind. embarazo	Sd. de Hellp
	F	f	f	f
0-10mg/dl	0	0	0	0
10-20mg/dl	0	0	0	0
20-30mg/dl	0	0	0	0
30-40mg/dl	2	0	7	0
Mas de 40mg/dl	9	1	0	0
TOTAL	11	1	7	0
	57.90	5.26	36.84	0

Fuente: Pacientes Hospitalizados en GO del HIAL

Autor: Dra. Carla Rojas



De las 19 pacientes que desarrollaron patología hipertensiva del embarazo 11(57.90%) presentaron preeclampsia, de estas 9 tenían valores de urea sérica mayor a 40mg/dl, 2 valores entre 30 a 40mg/dl; 7 (36.84%) desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo, en estas pacientes la concentración de urea se encontró entre los 30 a 40mg/dl, y solo 1(5.26%) presentó eclampsia en esta paciente los niveles de urea sérica se encontró sobre lo 40mg/dl.

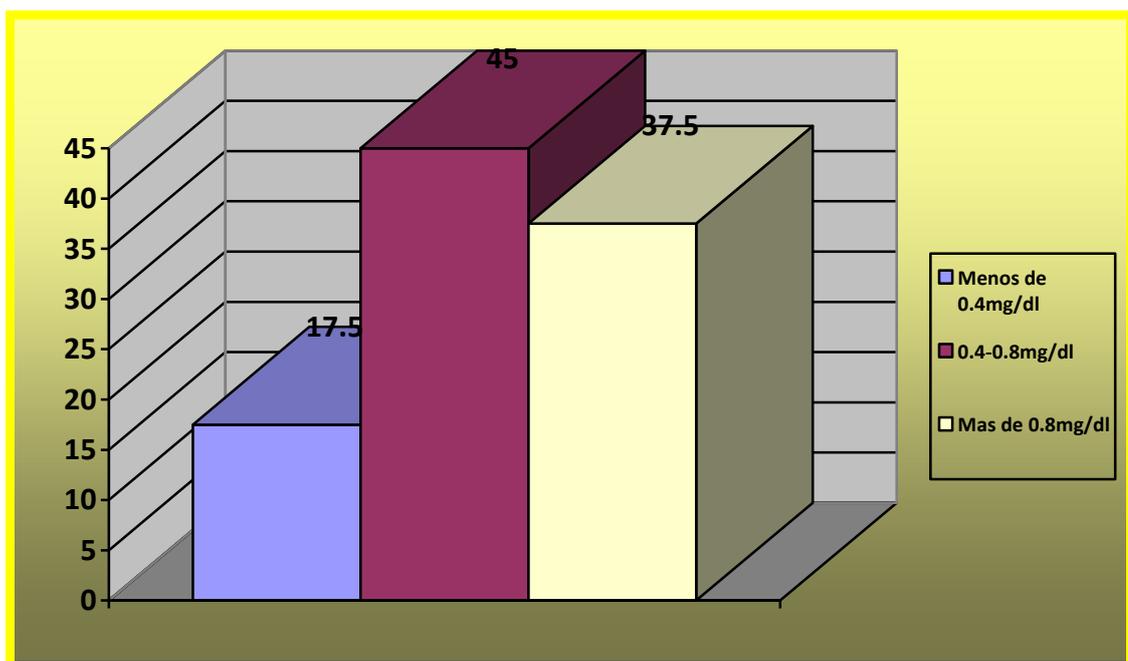
CUADRO 7

Distribución de pacientes gestantes en relación a las concentraciones de creatinina sérica.

Creatinina en mg/dl	f	%
Menos de 0.4mg/dl	7	17.5
0.4-0.8mg/dl	18	45.0
Más de 0.8 mg/dl	15	37.5
TOTAL	40	100%

Fuente: Pacientes Hospitalizados en GO del HIAL.

Autor: Dra. Carla Rojas



Los valores de creatinina encontrados en estas 40 pacientes en las que se realizó el estudio, se encontraron en entre 0.4 a 0.8mg/dl en 18(45%), mas de 0.8mg/dl en 15(37.5%), y menor a 0.5mg/dl en 7(17.5%)

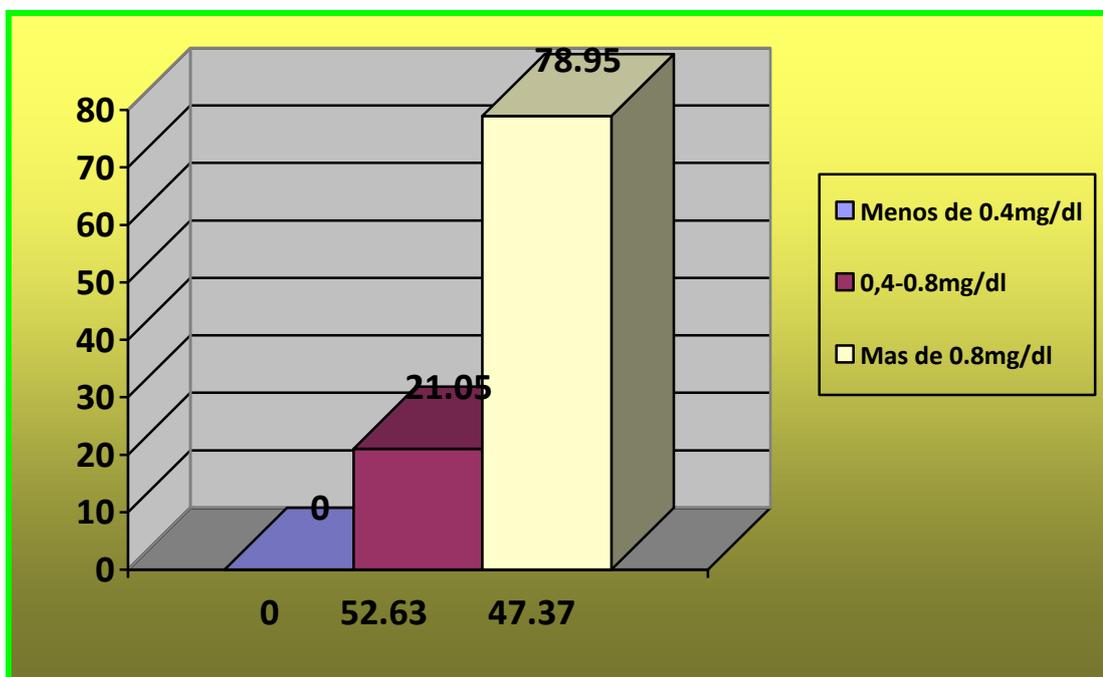
CUADRO 8

Distribución de pacientes gestantes que desarrollaron alguna patología hipertensiva del embarazo, según las concentraciones de creatinina sérica

Creatinina en mg/dl	Patología hipertensiva del embarazo	%
	F	
Menos de 0.4mg/dl	0	0
0.4-0.8mg/dl	4	21.05
Más de 0.8mg/dl	15	78.95
TOTAL	19	100%

Fuente: Pacientes Hospitalizados en GO del HIAL

Autor: Dra. Carla Rojas



De las 19 pacientes que presentaron patología hipertensiva del embarazo 15(78.95%) presentaron valores de creatinina sérica mayores de 0.8mg/dl, y 4(21.05%), valores entre 0.4-0.8mg/dl.

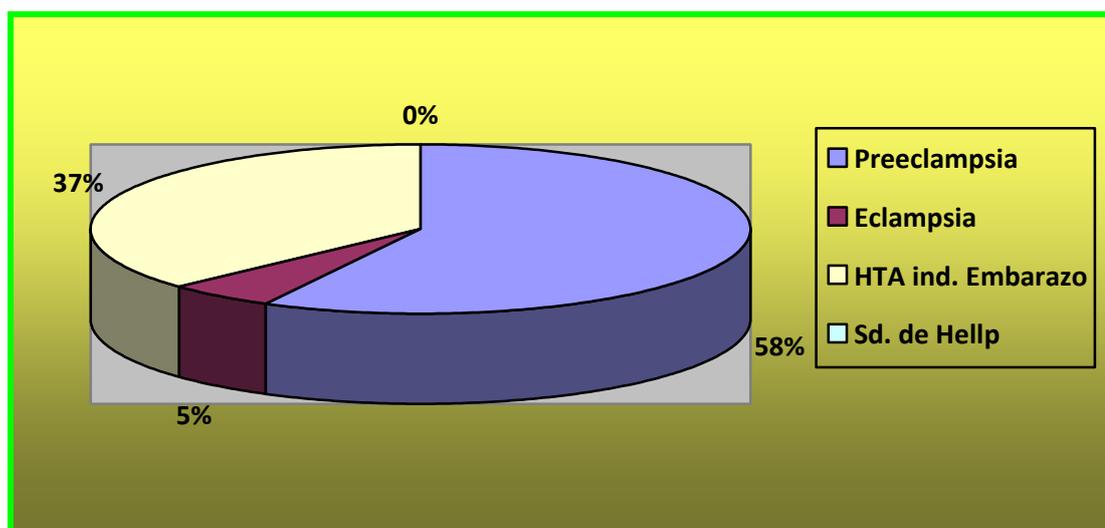
CUADRO 9

Distribución de pacientes gestantes, según el tipo de patología hipertensiva desarrollada, en relación a las concentraciones de creatinina sérica

Creatinina en mg/dl	Preeclampsia	Eclampsia	HTA ind. embarazo	Sd. de Hellp
	F	f	f	f
Menos de 0.4mg/dl	0	0	0	0
0.4 a 0.8mg/dl	0	0	4	0
Más de 0.8mg/dl	11	1	3	0
TOTAL	11	1	7	0
%	57.90%	5.26%	36.84%	0

Fuente: Pacientes Hospitalizados en GO del HIAL

Autor: Dra. Carla Rojas



De las 19 pacientes que desarrollaron alguna patología hipertensiva del embarazo 11(57.90%) presentaron preeclampsia, de estas 7 tenían valores de creatinina mayor a 1mg/dl, 4 valores entre 0.5 a 1mg/dl; 7 (36.84%) desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo, de las cuales 6 se encontraron valores entre los 0.5 a 1mg/dl, y 1 mas de 1mg/dl: solo 1(5.26%) presentó eclampsia, en esta paciente los niveles de creatinina sérica se encontró sobre 1mg/dl

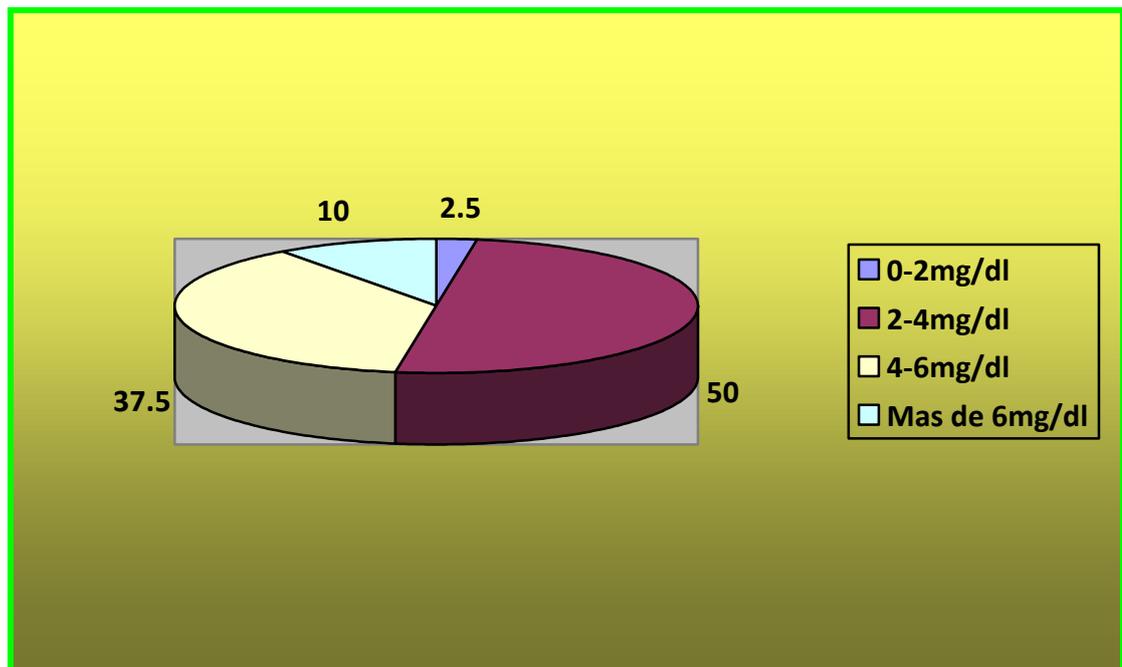
CUADRO 10

Distribución de pacientes gestantes en relación a las concentraciones de ácido úrico sérico.

Ácido Úrico en mg/dl	f	%
0-2mg/dl	1	2.5
2-4mg/dl	20	50.0
4-6mg/dl	15	37.5
Mas de 6mg/dl	4	10.0
TOTAL	40	100%

Fuente: Pacientes Hospitalizados en GO del HIAL

Autor: Dra. Carla Rojas



Los valores de ácido úrico encontrados en estas 40 pacientes en las que se realizó el estudio, se encontraron en entre 2 a 4mg/dl en 20(50%), entre 4 a 6mg/dl se encontraron 15(37.5%), mas de 6mg/dl en 4(10%), y entre 0-2mg/dl en 1(2.5%)

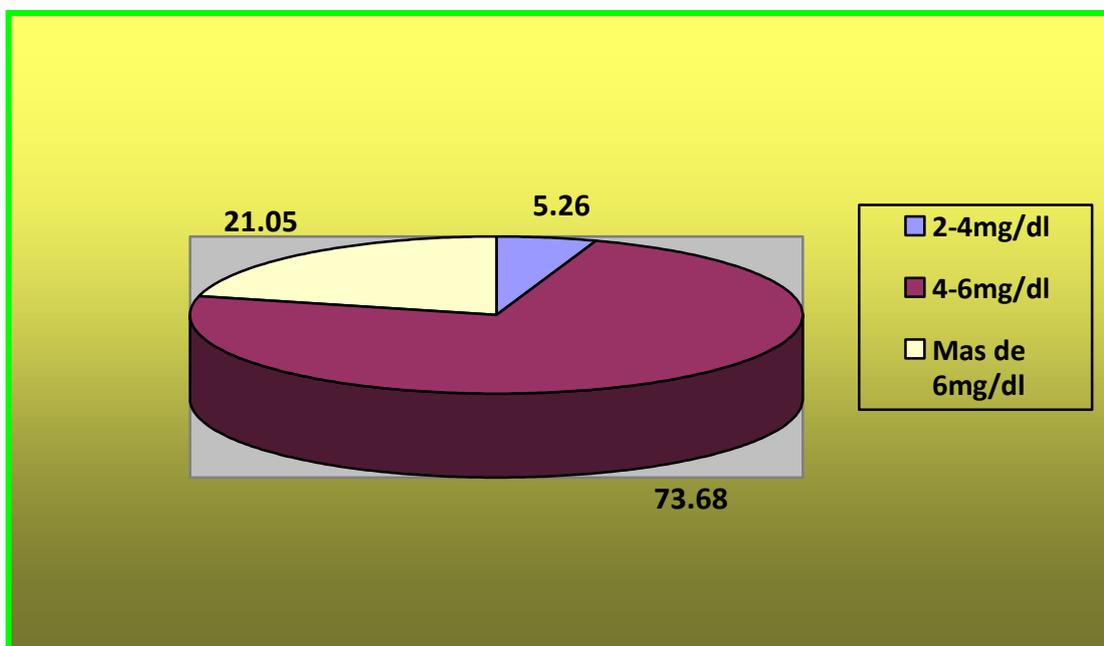
CUADRO 11

Distribución de pacientes gestantes que desarrollaron alguna patología hipertensiva del embarazo, según las concentraciones de ácido úrico sérico.

Acido úrico en mg/dl	Patología hipertensiva del embarazo	%
	f	
0-2mg/dl	0	0
2-4mg/dl	1	5.26
4-6mg/dl	14	73.68
Mas de 6mg/dl	4	21.05
TOTAL	19	100%

Fuente: Pacientes Hospitalizados en GO del HIAL

Autor: Dra. Carla Rojas



De las 19 pacientes que presentaron patología hipertensiva del embarazo 14 (73.68%) presentaron valores de ácido úrico entre 4-6mg/dl, y 4(21.05%), valores mayores a 6mg/dl.

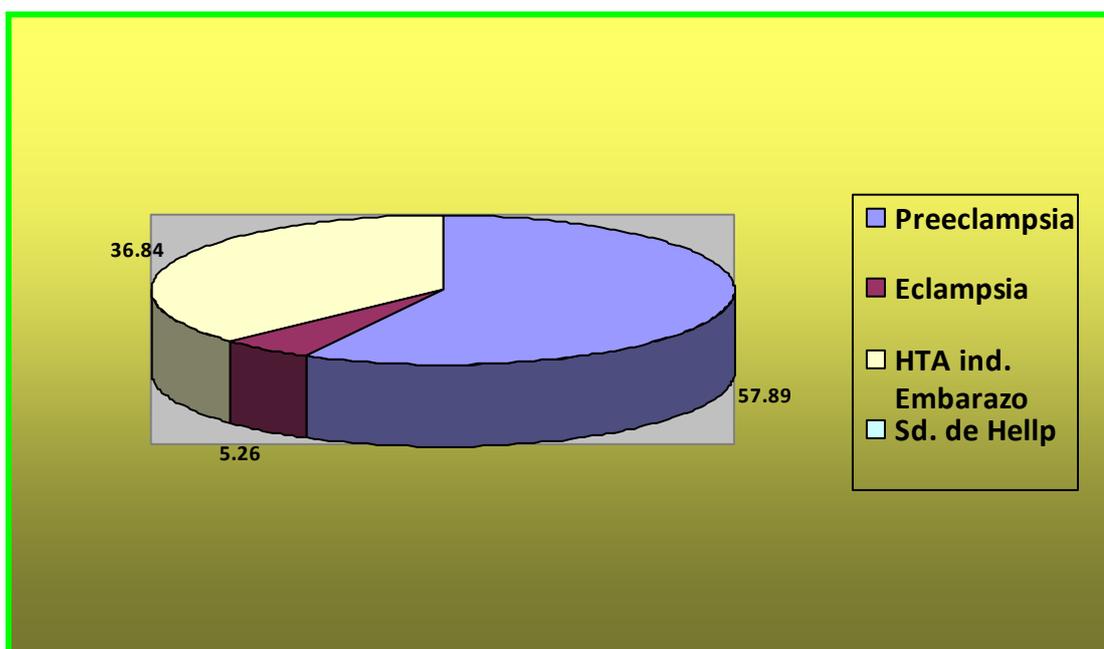
CUADRO 12

Distribución de pacientes gestantes, según el tipo de patología hipertensiva desarrollada, en relación a las concentraciones de ácido úrico sérico.

Acido úrico en mg/dl	Preeclampsia	Eclampsia	HTA ind. embarazo	Sd. de Hellp
	F	f	f	f
0-2mg/dl	0	0	0	0
2-4mg/dl	0	0	1	0
4-6mg/dl	8	0	6	0
Mas de 6mg/dl	3	1	0	0
	11	1	7	0
TOTAL	57.89%	5.26%	36.84	0

Fuente: Pacientes Hospitalizados en GO del HIAL

Autor: Dra. Carla Rojas



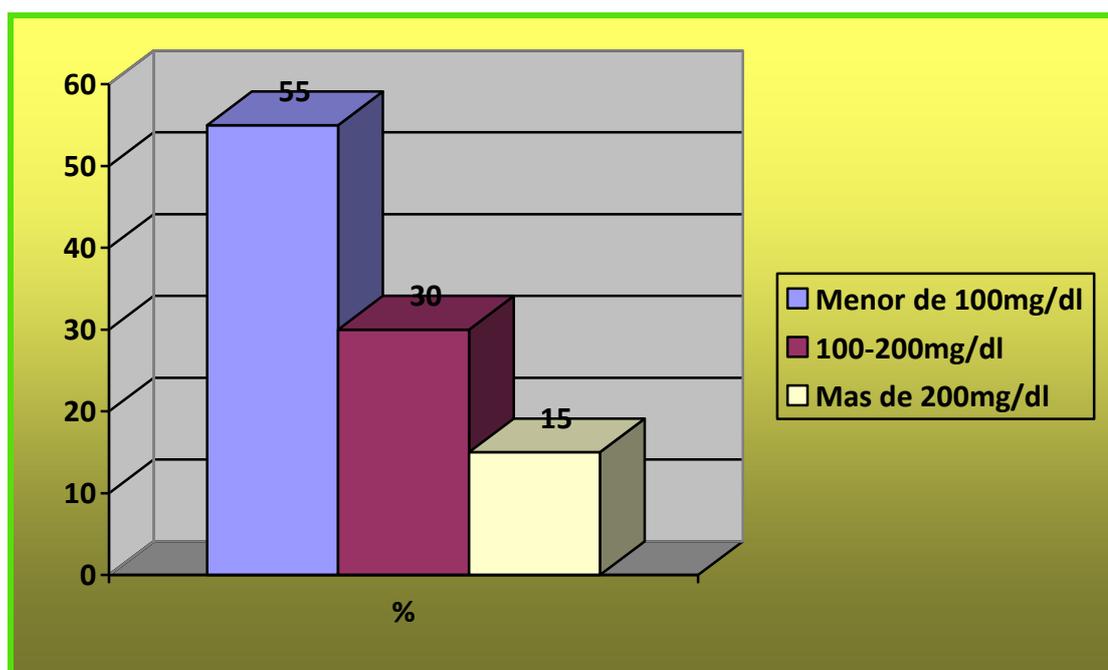
De las 19 pacientes que desarrollaron alguna patología hipertensiva del embarazo 11(57.90%) presentaron preeclampsia, de estas 8 tenían valores de ácido úrico entre 4-6mg/dl, mayores a 6mg/dl; 7 (36.84%) desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo, de las cuales 6 se encontraron valores entre 4-6mg/dl, y 1 entre 2-4mg/dl: solo 1(5.26%) presentó eclampsia, en esta paciente los niveles de creatinina sérica se encontró sobre 6mg/dl

CUADRO 13

Distribución de pacientes gestantes en relación a las concentraciones de calcio urinario.

Calcio urinario mg/dl/24h	f	%
Menor de 100mg/dl	22	55
100-200mg/dl	12	30
Mas de 200mg/dl	6	15
TOTAL	40	100%

Fuente: Pacientes Hospitalizados en GO del HIAL
Autor: Dra. Carla Rojas



Los valores de calcio urinario en 24 horas encontrados en estas 40 pacientes en las que se realizó el estudio, se encontraron menor de 100mg/dl en 22(55%), entre 100 a 200mg/dl se encontraron 12(30%), mas de 200mg/dl en 6(15%).

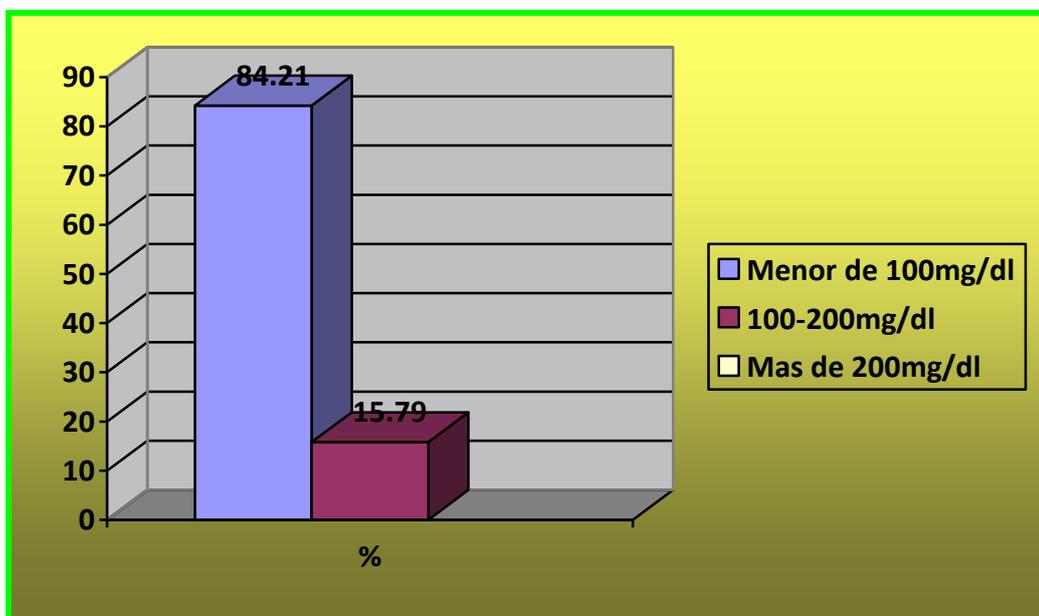
CUADRO 14

Distribución de pacientes gestantes que desarrollaron alguna patología hipertensiva del embarazo, según las concentraciones de calcio urinario

Calcio urinario en mg/dl	Patología hipertensiva del embarazo	%
	f	
Menor de 100mg/dl	16	84.21
100-200mg/dl	3	15.79
Mas de 200mg/dl	0	0
TOTAL	19	100%

Fuente: Pacientes Hospitalizados en GO del HIAL

Autor: Dra. Carla Rojas



De las 19 pacientes que presentaron patología hipertensiva del embarazo 16(84.21%) presentaron valores de calcio urinario menor de 100mg/dl/24h, y 3(15.79%), valores entre 100-200mg/dl/24h

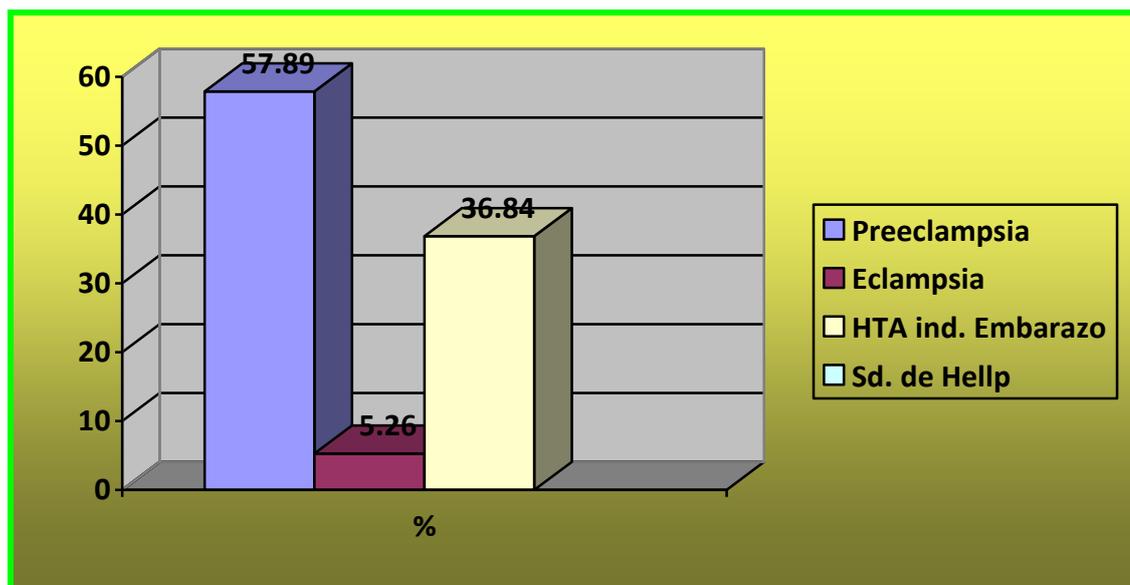
CUADRO 15

Distribución de pacientes gestantes, según el tipo de patología hipertensiva desarrollada, en relación a las concentraciones de calcio urinario

Calcio urinario	Preclampsia	Eclampsia	HTA ind. embarazo	Sd. de Hellp	TOTAL
	F	f	f	f	
Menos de 100mg/dl	11	1	4	0	84.21
100-200mg/dl	0	0	3	0	15.79
Mas de 200mg/dl	0	0	0	0	0
	11	1	7	0	100%
	57.89%	5.26	36.84	0	100%

Fuente: Pacientes Hospitalizados en GO del HIAL

Autor: Dra. Carla Rojas



De las 19 pacientes que desarrollaron alguna patología hipertensiva del embarazo 11(57.90%) presentaron preclampsia, estas pacientes presentaron valores de calcio urinario menor de 100mg/dl/24h; 7 (36.84%) desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo, de las cuales 4 se encontraron valores de calcio urinario menor a 100mg/dl; solo 1(5.26%) presento eclampsia, en esta paciente los niveles de calcio urinario se encontró menor a 100mg/dl.

Para cumplir el tercer objetivo de este trabajo investigativo, de establecer protocolos diagnósticos mediante marcadores bioquímicos (urea, creatinina, ácido úrico, calcio urinario) en la predicción de trastornos hipertensivos del embarazo, se propone el siguiente protocolo:

1. Toda paciente embarazada que acude a control prenatal, o es hospitalizada por cualquier patología relacionada con el embarazo, y que este cursando el segundo o tercer trimestre de gestación, se debe realizar una buena anamnesis, un completo examen físico que incluya la toma de las presiones arteriales, preferentemente en ambos brazos y dos posiciones (sentada-decúbito supino), y realizar a parte del hemograma, una química sanguínea básica, que incluya urea, creatinina, ácido úrico, y se solicitar calcio urinario en orina de 24 horas.
2. En aquellas pacientes en las que se encuentren valores de urea sérica mayores de 30mg/dl, creatinina sérica mayor de 0.8mg/dl, ácido úrico mayor de 4mg/dl, y calcio urinario menor de 100mg/dl, se debe indicar un nuevo control prenatal en un tiempo menor de cuatro semanas.
3. En controles subsecuentes, medir nuevamente la presión arterial, esto nos permitirá darnos cuenta de alguna variación importante en la misma, valorar ROT, signos patológicos como edema o un aumento anormal del peso materno, realizar proteinuria en tirilla, solicitar hemograma, EMO, química sanguínea completa que incluya estos parámetros bioquímicos (urea, creatinina, ácido úrico) así como la realización de calcio urinario.
4. Confirmado el diagnóstico, de patología hipertensiva del embarazo, se debe tratar de acuerdo a la severidad de la misma, disponga su

ingreso en caso que lo amerite, o si se realizó el diagnóstico en una unidad de salud primaria se debe referir a la paciente a una unidad de mayor complejidad, es importante enviar carné prenatal y hoja de referencia.

7. DISCUSION DE RESULTADOS

Como se ha puesto de manifiesto a lo largo de esta tesis, los trastornos hipertensivos del embarazo siguen constituyendo un problema de salud de primera magnitud, para el que aun no tenemos un método de cribado adecuado, a pesar del gran número de estudios realizados al respecto.

La preeclampsia es una patología de prevalencia considerable y de morbilidad grave dependiendo de la edad gestacional en que se presenta y de la precocidad con la que se realice el diagnóstico. De ahí la importancia de desarrollar métodos que permitan identificar precozmente a las gestantes con riesgo de presentar estas complicaciones y de ese modo prevenir el desarrollo de estas.

Los estudios para establecer el riesgo de preeclampsia se deberían realizar dentro del segundo e inicios del tercer trimestre de gestación. De esta manera serian efectivas las medidas preventivas como la administración aspirina, calcio, y preferiblemente antes de que comience la segunda oleada de invasión trofoblastica.

El presente estudio fue realizado en un grupo de 40 pacientes, la edad gestacional en la que se encontraban las pacientes, fue desde las 13 a las 40 semanas, encontrándose el mayor número de gestantes entre las 31 a 35 semanas en un 75%. El tiempo transcurrido entre que se recolecto la muestra y la aparición de alguna patología hipertensiva del embarazo fue de 1-4 semanas en un 84.21%, solo 3 pacientes que representan el 15.79%, presentaron alguna patología hipertensiva después de las cuatro semanas. Siendo la edad gestacional promedio en que se terminó el embarazo entre las 35 a 40 semanas en un 70%, y de 30 a 35 semanas en un 30%. Estos datos se relacionan con un estudio realizado por el Dr. Juan Antonio Suárez González. En el Hospital Universitario Gineco-obstétrico Mariana Grajales, en Villa Clara- Cuba, en el año 2010, en las que se estudió el algunos

parámetros bioquímicos y el comportamiento materno en relación con los trastornos hipertensivos del embarazo, en un grupo de 377 pacientes gestantes; 156 pacientes tenían una edad gestacional de 31-35 semanas, 140 entre 35 a 40 semanas, 81 menos de 30 semanas en el momento que se recolectó la muestra. El 60 % de estas pacientes desarrollaron patología hipertensiva en menos de 4 semanas. De estas, 154 pacientes eran menores de 20 años, 115 mayores de 35 años, y 108 entre 20 a 35 años; La paridad fue otra variable analizada donde predominó la nuliparidad (50,1 %). El 42% tenían antecedentes familiares de preeclampsia. Los valores de urea, creatinina, ácido úrico del 96% de las pacientes fueron altos. El 18,03 % de las gestantes con preeclampsia grave tuvo su parto antes de las 37 semanas de embarazo, y la vía de terminación del embarazo en un 68.7% fue por cesárea.

En este grupo de pacientes se determinó los valores de urea, creatinina, ácido úrico, y calcio urinario.

En el caso de la urea 30 pacientes (75%), presentaron valores normales de urea, y solo 10 pacientes (25%) presentaron valores por encima de lo normal. 19 pacientes desarrollaron algún tipo de patología hipertensiva del embarazo, 10(52.63%) presentaron valores mayores de 40mg/dl, y 9(47.37%) presentaron valores entre 30-40mg/dl. De estas 19 pacientes, 11(57.90%) desarrollaron preeclampsia, y 7(36.84%) hipertensión inducida por el embarazo, y 1(5.26%) eclampsia. De las 11 pacientes que presentaron preeclampsia 2 tenían valores normales de urea entre 30-40mg/dl, 9 valores mayores de 40mg/dl; hipertensión arterial inducida por el embarazo fue desarrollada en 7pacientes, con valores de urea entre 30-40mg/dl: la paciente que presentó eclampsia tenía valores de urea sobre los 40mg/dl.

En relación a los valores de creatinina sérica en estas 40 pacientes, se encontraron: 7(17.5%), valores menores de 0.4mg/dl, 18(45%) valores de

creatinina entre 0.4-0.8mg/dl; y 15(37.5%) valores sobre los 0.8mg/dl. De estas 40 pacientes, 19 desarrollaron algún tipo de patología hipertensiva del embarazo, 15(78.95%) presentaron valores sobre los 0.8mg/dl, y el 21.05% valores entre 0.4-0.8mg/dl. De las 15 pacientes con una creatinina mayor de 0.8mg/dl, 11 desarrollaron preeclampsia y 3 Hipertensión inducida por el embarazo, 1 eclampsia; mientras que los pacientes con valores entre 0.4-0.8mg/dl, 4 presentaron hipertensión inducida por el embarazo. Lo que coincide con un estudio realizado por la Dr. Graciela Briozzo en el Hospital Materno Infantil Ramón Cerda, en Argentina, sobre creatinina sérica como predictor de preeclampsia en el año 2008, en donde fueron incluidas embarazadas que concurren al área de admisión, las pacientes seleccionadas eran primigrávidas, menores de 25 años, en el segundo trimestre de gestación, sin patología sobreañadida al embarazo, y que no estaban recibiendo suplementos de calcio. De 207 primigestas, 150(72%) completaron los criterios de inclusión y fueron ingresadas al estudio. La incidencia de preeclampsia en este grupo de estudio fue del 82% en las cuales se encontraron valores de creatinina sérica por encima de 0.8mg/dl en el 58% de las pacientes que presentaron preeclampsia.³³

El ácido úrico en este grupo de estudio, se halló en valores; entre 2-4mg/dl en 20(50%), entre 4-6mg/dl en 15(37.5%), y más de 6mg/dl en 4(10%). De estas 40 pacientes, 19 presentaron problemas de hipertensivos en su embarazo, 14(73.68%) presentaron valores entre 4-6mg/dl; y 4(21.5%) valores mayores a 6mg/dl, y (5.26%) valores de 2-4mg/dl. De las pacientes que presentaron valores de 4-6mg/dl de ácido úrico, 8 desarrollaron preeclampsia, y 6 hipertensión inducida por el embarazo. De las pacientes con valores mayores a 6mg/dl 3 desarrollaron preeclampsia y 1 eclampsia. Estos valores encontrados en este grupo de pacientes, coinciden con un estudio realizado en el área de ginecología y obstetricia del Hospital de la

³³. Dra. Graciela Briozzo. CALCIURIA Y CREATININA SERICA COMO PREDICTOR TEMPRANO DE PRECLAMPSIA. Revista del Hospital Manuel Ramón Sarda..Art. original.2010. Pág. 100-1009.

maternidad Nerio Belloso en Maracaibo Venezuela, por los Drs: E. Reyna Villasmil, J. Mejía Montilla, durante el periodo de enero-diciembre del 2010. Este estudio se realizó en un grupo de 125 pacientes, en las cuales se determinó la urea, creatinina, ácido úrico como predictivo de patología hipertensiva del embarazo en pacientes que cursaban el segundo trimestre de gestación. De estas 125 pacientes, 90 presentaron trastornos hipertensivos en su embarazo, de las cuales 60 desarrollaron preclampsia y 30 eclampsia. En el grupo de pacientes que desarrollaron preclampsia el valor promedio de creatinina sérica fue mayor al 0.9mg/dl, en el 60% de los casos. Mientras que en las pacientes que desarrollaron eclampsia el valor promedio fue de 1.3mg/dl en el 70% de los casos. Los valores de ácido úrico en estos dos grupos de pacientes se encontraron sobre los 5.7mg/dl en el 72% de los casos. La urea sérica se encontró en valores mayores al 40mg/dl en el 50% de las pacientes.³⁴

Con respecto al calcio urinario, tomando en cuenta que los valores referenciales del laboratorio considerados normales van de 100-300mg/día; 22 (55%) presentaron valores menores de 100mg/dl, 12(30%) valores entre 100 y 200mg/dl, y 6(15%) valores mayores a los 200mg/dl. De las pacientes que presentaron valores menores de 100mg/dl, 16(84.21%), desarrollaron patología hipertensiva, de estas 11 presentaron preclampsia, y 4 hipertensión inducida por el embarazo, y 1 eclampsia. Y de aquellas con valores de calcio de 100-200mg/día, 3 desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo. Lo que coincide con un estudio analítico transversal realizado en la sala de labor y parto en el hospital de Tegucigalpa-Honduras, durante el periodo mayo-octubre del 2010, sobre calcio urinario en mujeres embarazadas. En este estudio fueron evaluadas 850 mujeres embarazadas, que acudieron espontáneamente o remitidas de otras unidades de salud. De las cuales 425 desarrollaron trastornos hipertensivos

³⁴ E. Reyna-Villasmil. J.Mejia-Montilla. UREA, CREATININA, ACIDO URICO Y CALCIO URINARIO EN EL EMBARAZO. Clinica de investigación Gineco-obstetrica.2008:35 160-5. Localizador web. ART. 244.351.

en su embarazo, y 425 no presentaron complicación alguna, de estas 425 pacientes que desarrollaron patología hipertensiva en su gestación, en especial preclampsia: 231(54.4%) mostraron datos de calcio urinario bajo inferior a los 100mg/24h.³⁵

³⁵Maylo-Wood-Graw-well. Ana Gómez-Monte. CALCIO URINARIO EN MUJERES EMBARAZADAS. Rev. Medica POST-UNAH. Vol.6. Abril del 2010. Pág. 41-44.

8. CONCLUSIONES

1. El tiempo transcurrido entre la realización de los parámetros bioquímicos en estudio y la aparición de alguna patología hipertensiva del embarazo fue de 1 -4 semanas. Presentándose algún problema hipertensivo del embarazo en una edad gestacional promedio de 31-35 semanas en la que se termino el embarazo.
2. De las 40 gestantes, 19 (47.5%) desarrollaron patología hipertensiva del embarazo. 11(57.9%) preeclampsia; 7(36.84%) Hipertensión inducida por el embarazo; 1(5.26%) eclampsia. Ninguna ha presentado Síndrome de HELLP.
3. Las pacientes en las que se presento patología hipertensiva del embarazo, presentaron valores normales altos de urea mayor de 30mg/dl, creatinina mayor de 0.8mg/dl, y ácido úrico mayor de 4mg/dl, semanas antes de la presentación clínica de la enfermedad, por lo tanto se pone en consideración la capacidad predictiva de estos parámetros bioquímicos.
4. El 16 (84.21%) de las pacientes presentaron niveles bajos de calcio urinario semanas antes de la presentación clínica, de patología hipertensiva del embarazo, por lo que se concluye que la hipocalciuria es un parámetro bioquímico predictivo de trastornos hipertensivos en el embarazo.
5. Del estudio realizado se concluye que la determinación de todos estos valores no es predictivo para la patología hipertensiva del embarazo, de acuerdo a la muestra investigada.

9. RECOMENDACIONES.

- La patología hipertensiva del embarazo es un problema grave de salud, que pone en riesgo la vida de la mujer embarazada y del producto de la gestación, y por lo tanto se debe incentivar que el personal de salud apliquen correctamente la norma y protocolo existentes de MSP, así como la permanente actualización y capacitación, con el fin de mejorar la atención a la usuaria, y contribuir con un diagnóstico oportuno y un correcto manejo, con el fin de disminuir la morbilidad materna.
- Toda mujer embarazada, que acuda a un servicio de salud a su control prenatal debe ser evaluada correctamente, se debe realizar una historia clínica completa, y solicitar exámenes de laboratorio correspondientes al inicio y durante la gestación de acuerdo a las normas del MSP.
- En aquellas pacientes que presenten valores altos de urea $>30\text{mg/dl}$, creatinina $>0.8\text{mg/dl}$, ácido úrico $>4\text{mg/dl}$, y calcio urinario $<100\text{mg/dl}$, se hará un seguimiento de estos valores para determinar la patología probable.

10.BIBLIOGRAFIA

1. Gary, Cunningham Md y Kennet, Leveno MD y Steven Bloom. Hipertensión en el embarazo. . williams obstetricia. 23a edición. McGraw-Hill Interamericana editores. 2011. Pag.706
2. Protocolo de la Sociedad Española de Ginecología Obstetricia de y (SEGO)"Trastornos hipertensivos embarazo" (Actualizado e 2006).
3. Graciela Briozzo/María del C. Perego. Calciuria y su relación con el peso materno y creatinina en orina como predictor de preeclampsia. Revista del Hospital materno infantil Ramón Sarda. 2010/vol. 19. Numero 003. Buenos Aires-Argentina. Pág. 100-107
4. Leyre Navarro Echevarría. Cribado precoz bioquímico y ecográfico de la preeclampsia y de otras complicaciones gestacionales. Tesis doctoral Universidad de Madrid. Madrid – España. 2011.
5. M de Baha, Sibai MD. La diagnosis y la dirección de Gestacional Hipertensión y Preeclampsia. Obstetricia y Ginecología. Octava edición 2008. Pag; 102-182-192.
6. Valdez G. Oyarzun E, Síndromes Hipertensivos del embarazo. Obstetricia. 5º Edición. Editorial mediterráneo. 2009. Pag.537-544.
7. Fisher SJ: The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation the maternal symptoms of preeclampsia. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2009; pág.: 2-53.
8. Michael R .Foley y Thomas H. Strong, Jr. Cuidados intensivos en obstetricia. Tercera edición. AMOLCA. Madrid –España. 2011. pág.; 49-60.

9. Leire Navarro Echevarría. Cribado precoz bioquímico y ecográfico de la preeclampsia y de otras complicaciones gestacionales. Tesis doctoral universidad de Madrid., Madrid - España. 2011
10. Dra. Alba Gómez Sosa. Hipertensión en el embarazo. Revista Cubana Obstetricia-Ginecología. V.26 N.2 Ciudad de la Habana. Cuba. Mayo-ago. 2010
11. OMS. Proportion of Hirts atendent bor a skilled health-2009 updates. Departamento de Salud Reproductive e investigacion. Ginebra. 2009
12. Dra. Gabriela, Valarino y Adriana, Mor. Eclampsia morbilidad y mortalidad materna infantil. Revista de ginecología y obstetricia. Venezuela. 2009. pag.152-161
13. OMS. Proportion of Hirts atendent bor a skilled health-2010 updates. Departamento de Salud Reproductive e investigacion. Ginebra. 2010
Bishop PW, Malam JE, Morris JA: Acelerated expression of Ca Antigen by placental villous trophoblast in preeclampsia. *Placenta* 2009; 11:487.
14. Desiree Vilchez P y Mary Carmen Pérez-Aguilar y Samir Saba K. y Rafael Bonfante - Cabarca. Los niveles séricos ácido úrico se correlacionan en pacientes gestantes con trastornos hipertensivos. Revista chilena de obstetricia y ginecología. N4- 2009; pág.: 217 – 224
15. San Martín Herrasti, Juan Manuel; Rojas Ruiz, Antonio; Vital Terán, Lilian. Variación de niveles de ácido úrico en los trastornos hipertensivos del embarazo. Revista de Ginecología y obstetricia México; pág.: 59-63, feb. 2010.
16. Graciela, Briozzo y María del C. Perego. Calciuria y su relación con el peso materno y creatinina en orina como predictor de preclampsia. Revista del hospital materno infantil ramón sarda. 2010/vol. 19. Número 003. Buenos Aires-argentina. pág. 100-107

17. Fernández, María Antonia; Ayala, Aquiles R; Pereyra, Ada Celia; Hernández, Cesar; Vadillo, Felipe. Concentraciones de calcio y magnesio en el plasma de mujeres embarazadas normales y con preeclampsia e hipertensión gestacional. Revista de Ginecología y obstetricia. México; 56:35-8, feb. 2009.
18. Peralta pedrero, M.L. Utilidad para establecer el diagnóstico y Severidad de los síntomas y signos más Frecuentes de la Paciente Preecláptica. Gaceta Médica (México) 2009; Pág.: 513-517
19. Quintana, N.P. y Otros. Preeclampsia. Medical. Revista de Postgrado de la VI Cátedra de Medicina. Buenos Aires – Argentina. 2009.V165. Pág.: 16-20.
20. Chamy, P. Perfil Clínico de Embarazadas con Preeclampsia Revista Chilena Obstetricia y Ginecología. v.69 n.5 (Chile) 2008. Pág. 21-24.
21. García Téllez, I. Enfermedad Hipertensiva del Embarazo. Ginecología Avanzada. Octava edición Latina. (Mexico) 2008. Pág. 234-286.
22. Josefina L.A. Trastornos hipertensivos en el embarazo. Revista Médica de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina. Buenos aires- Argentina 2009.V165. Pág. 12-14.
23. Carrascal, E. Preeclampsia grave y Síndrome de Hellp Posparto. Unamed. Revista cubana de ginecología y obstetricia. Habana-Cuba. 2004; V31: Pág. 38-39
24. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The Interval between Pregnancies and the Risk of Preeclampsia. New England Journal Medical January 3, 2009 Number 1; Volume 346: Pag.33-38.
25. Winell J, Marshall G. y Frederickson H, Wilkins–Haug L. Secretos de la ginecología y obstetricia. 2ª ed. Mc Graw-Hill Interamericana, México: 2009: pág. 380–383
26. Roberts J, Cooper D. Pathogenesis and genetics of preclampsia. Lancet. 2007; 357: 53-56.

27. Dr. Rubén Darío Fernández Suazo y Dr. Juan Manuel Pérez. Síndrome de hellp: complicaciones de la enfermedad hipertensiva del embarazo. Revista médica Hondur 2009 .Vol. 56. Pág. 46-56.
28. Sibai BM. Gabbe y SG, Niebyl JR, Simpson. *Obstetricia*: 6 edition. Philadelphia. 2012. Cap 35.
29. Dra. Mirley Vilató Floriam. Comportamiento de la hipertensión arterial inducida por el embarazo.
- 30.- Leyre Navarro Echevarría. Cribado precoz bioquímico y ecográfico de la preeclampsia y de otras complicaciones gestacionales. Tesis doctoral Universidad de Madrid 2009.

11. ANEXOS

ANEXO 1



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA HOSPITAL REGIONAL Y DOCENTE ISIDRO AYORA

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Mediante este documento autorizo de forma voluntaria participar en el estudio “PREDICCIÓN DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE UREA CREATININA, ACIDO ÚRICO, Y CALCIO URINARIO, EN PACIENTES QUE CURSAN EL 2° Y 3° TRIMESTRE DE GESTACIÓN, HOSPITALIZADAS EN EL AREA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HIAL, DURANTE EL PERIODO NOVIEMBRE DEL 2011 A ABRIL DEL2012”

Por lo que se me recogerá las muestras de sangre y de orina de 24 horas, durante el transcurso de mi hospitalización en el área de Ginecología y Obstetricia del Hospital Isidro Ayora de la ciudad de Loja. La recolección de muestras para el estudio será de forma libre y voluntaria, y después de iniciada yo puedo rehusarme a continuar o decidir a terminar la recolección en cualquier momento. Comprendo que el resultado de la investigación será entregado a la Universidad Nacional de Loja, ya que será un requisito por medio del cual la Dra. Carla Marlene Rojas Carrión obtendrá el grado de especialista en Ginecología y Obstetricia.

Una vez leído el documento, paso autorizar mediante mi firma de participación.

Atentamente.

Paciente que presta el consentimiento

CI:.....

FECHA:.....

ANEXO 2

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
HOSPITAL REGIONAL Y DOCENTE ISIDRO AYORA DE LOJA

SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Fecha.....

Historia clínica:

.....

I. Datos generales:

1. Nombres y Apellidos:
2. Edad:.....
3. Procedencia:
4. Grado de Instrucción:.....
5. Estado Civil:

II. Antecedentes familiares:

	SI	NO	Relación con la
paciente			
Hipertensión arterial crónica	()	()
Preeclampsia	()	()
Eclampsia	()	()
Hipertensión gestacional	()	()
Otros.	()	()	Cual:

.....

III. Antecedente obstétricos.

G: P:..... A:..... FUM: EG:

.....

FPP:

Patología asociada con el embarazo: SI () NO ()

Cual:

Complicaciones en el embarazo: SI () NO ()

Cual:.....

IV. Presion arterial de ingreso:

V. Presion arterial más frecuente durante la hospitalización de la paciente:.....

VI. Proteinuria:

Positiva ()

Negativa ()

VII. Muestras recolectadas:

Sangre. ()

Orina de 24 horas ()

VIII. Resultados de los exámenes de laboratorio realizados a la paciente,

Urea:

Creatinina:.....

Acido úrico:

Calcio urinario:.....

IX. Seguimiento de la paciente:

82 Preeclampsia: () ()

.....

HTA gestacional: () ()

.....

Eclampsia: () ()

.....

Sd. Hellp: () ()

.....

GRACIAS

INDICE

Caratula	I
Certificación	II
Autoría	III
Carta de autorización	IV
Dedicatoria	V
Agradecimiento.	VI
Título.	VII
Resumen	
VIII2	
Summary	IX
Introducción	1
Revisión de literatura	
Estados hipertensivos del embarazo	5
Marcadores bioquímicos en trastornos Hipertensivos del embarazo	18
Materiales y métodos	52
Resultados	54
Discusión	71
Conclusiones	76
Recomendaciones	77
Bibliografía	78
Anexos	82
Índice.	86

