

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

**HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE MEXICALI
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**



***“CUANTIFICACIÓN SÉRICA DE β -HCG COMO MARCADOR
DE SEVERIDAD EN PREECLAMPSIA”***

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

Dra. Jessica Elizabeth Salazar Campos

ASESORES

**Dr. José Rojas Serrato
Profesor Adscrito, Hospital Materno Infantil Mexicali**

**Dr. en C. Raúl Díaz Molina
Profesor-Investigador, Facultad de Medicina Mexicali, UABC**

**Dra. Carmen G. Soria Rodríguez
Profesor-Investigador, Facultad de Medicina Mexicali, UABC**

Mexicali, Baja California

Agosto de 2014



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

TRABAJO TERMINAL:

"CUANTIFICACIÓN SÉRICA DE β hCG COMO MARCADOR DE SEVERIDAD EN PREECLAMPSIA"

REALIZADA POR:

C. JESSICA ELIZABETH SALAZAR CAMPOS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD:

EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

FIRMA DE APROBACIÓN POR EL DIRECTOR DE TESIS

Una firma manuscrita en tinta azul, que parece ser "J. Rojas Serrato", escrita sobre una línea horizontal.

DR. JOSÉ ROJAS SERRATO

HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE MEXICALI, BAJA CALIFORNIA

RESUMEN

Introducción. La preeclampsia es la primera causa de muerte materna directa en nuestro país. Se presenta en todas las poblaciones con una incidencia general que varía mayormente entre el 5 y 7%. Se estima que en los Estados Unidos los costes anuales directos debidos a los cuidados maternos y neonatales derivados de la preeclampsia son de aproximadamente 7,000 millones de dólares, sin tomar en cuenta que las mujeres que desarrollan preeclampsia tienen un riesgo mayor de padecer complicaciones cardiovasculares a lo largo de su vida. **Objetivo.** Determinar si existe diferencia estadísticamente significativa entre los niveles séricos de gonadotropina coriónica humana fracción β (β -hCG) y los principales estados hipertensivos del embarazo (hipertensión gestacional, preeclampsia severa y preeclampsia leve). **Materiales y Métodos.** Se realizó un estudio prospectivo aleatorizado en el que se incluyeron, previo consentimiento informado, pacientes que cursaron con estado hipertensivo del embarazo a clasificar, con edad gestacional de 27 semanas en adelante. Las pacientes fueron divididas en cuatro grupos: hipertensas gestacionales (HG), gestantes con preeclampsia severa (PS) y gestantes con preeclampsia leve (PL); además de conformar un grupo de gestantes normotensas o controles (GC). En todos los casos se determinó la concentración sérica de β -hCG mediante un ensayo inmunoenzimométrico de disponibilidad comercial. Para el análisis de los niveles séricos de β -hCG se utilizó ANOVA de una vía para cuatro muestras independientes y la prueba de Tukey para la búsqueda de diferencias entre grupos; se compararon las medias de las variables antropométricas y clínicas a través de la prueba t de Student para muestras independientes, y se realizó un análisis de curvas ROC para determinar la sensibilidad y especificidad del punto de corte para diferenciar entre PS y PL. **Resultados.** La media de las concentraciones séricas de β -hCG en las gestantes con preeclampsia severa ($N=33$, $69,886.99 \pm 49,267.28$ mUI/mL) fue significativamente más elevada en relación con los niveles que

presentaron el grupo control (N=36, $17,868.98 \pm 13,492.27$ mUI/mL, $p < 0.01$), el grupo de hipertensas gestacionales (N=47, $18,570.13 \pm 13,654.65$ mUI/mL, $p < 0.01$) y el grupo de gestantes con preeclampsia leve (N=29, $31,872.47 \pm 23,029.61$ mUI/mL, $p < 0.01$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con HG y gestantes con PL, con respecto al GC. Se identificó un punto de corte de 42,648.50 mUI/mL con 75% de sensibilidad y especificidad para la discriminación entre PS y PL. **Conclusiones.** Los resultados del presente estudio muestran que existe una diferencia significativa en los niveles séricos de β -hCG en las gestantes con preeclampsia severa en relación con las hipertensas gestacionales, gestantes normotensas y gestantes con preeclampsia leve, con un punto de corte de 42,648.50 mUI/mL para diferenciar entre preeclampsia severa y leve, con una sensibilidad y especificidad de 75%.

PALABRAS CLAVE: Preeclampsia, gonadotropina coriónica humana fracción β , hipertensión gestacional.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	I
DEDICATORIA	IV
ABREVIATURAS	V
LISTADO DE FIGURAS	VII
LISTADO DE TABLAS	VIII

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes	1
1.2. Planteamiento del Problema	4
1.3. Pregunta de Investigación	6
1.4. Justificación	7
1.5. Objetivos	9
1.6. Hipótesis	11

Capítulo 2

MARCO TEÓRICO

2.1. Mortalidad Materna en México	12
2.2. Historia de la Preeclampsia	16
2.3. Estados Hipertensivos del Embarazo	19
2.4. Técnica para la Medición de la Tensión Arterial	22

2.5. Interpretación de las Cifras Tensionales	24
2.6. Tabaquismo y Tensión Arterial	26
2.7. Cafeína y Tensión Arterial	27
2.8. Incidencia y Factores de Riesgo de Preeclampsia	28
2.9. Fisiopatología de la Preeclampsia	33
2.10. Hormona Gonadotropina Coriónica	39

Capítulo 3

METODOLOGÍA

3.1. Tipo de Estudio	43
3.2. Universo de Estudio	43
3.3. Selección de la Muestra	43
3.3.1. Grupos de Estudio	43
3.3.2. Grupo Control	44
3.4. Método de Muestreo	44
3.5. Tamaño de la Muestra	44
3.6. Instrumento para la Recolección de Datos	45
3.7. Criterios de Selección	45
3.7.1. Criterios de Inclusión	45
3.7.2. Criterios de No Inclusión	45
3.7.3. Criterios de Eliminación	46
3.8. Descripción de las Variables Dependientes	46
3.8.1. Hipertensión Gestacional	46

3.8.2. Preeclampsia Severa	47
3.8.3. Preeclampsia Leve	47
3.9. Descripción de las Variables Independientes	47
3.9.1. Nivel Sérico de β -hCG	47
3.10. Procedimientos	48
3.11. Análisis de Resultados	50
3.12. Aspectos Éticos, Normativos y de Seguridad	50

Capítulo 4

RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

4.1. Resultados	53
4.2. Discusión	59
4.3. Conclusiones	65

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
-----------------------------------	-----------

ANEXO A	68
----------------	-----------

ANEXO B	72
----------------	-----------

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todos los que de manera directa o indirecta han colaborado en el aprendizaje que he tenido estos últimos cuatro años.

Agradezco a la Dra. Alejandra Salazar el haberme permitido realizar mi primer cesárea, así como al Dr. Raúl García García por mi primer legrado, al Dr. Fidel Velázquez por enseñarme que las respuestas deben ser precisas, a la Dra. Montañez Hinojosa porque de ella aprendí que todo tiene un orden; gracias al Dr. Juan Sepúlveda Blanco por la confianza que depositó en mi persona.

Gracias al Dr. José Rojas por enseñarme a ser resolutiva, a no dejar pendientes. Por su amistad, por su apoyo y por el gran ejemplo que ha sido para mí como profesional de la medicina.

Gracias al Dr. Rodríguez Montaña, mi médico y mi amigo, porque sentí su apoyo siempre.

Gracias a mi R5, eterna R5, por el recuerdo de las guardias de mucho trabajo y enseñanza, muchas gracias Dra. Dacia Orozco.

Agradezco el interés enorme por la enseñanza y por todo lo que aprendí desde el primer día que lo vi llegar al Hospital Materno Infantil, Dr. Aarón Méndez. También agradezco a quien me enseñó que en la Ginecología y Obstetricia hay ciencia, Dr. Jesús Martínez. Y a la persona que aunque no del Servicio de Ginecología y Obstetricia siempre apoyó la enseñanza en nuestra área, Dra. Carmen Rosales.

Gracias Miriam Montoya y Nadia Hirales por su honestidad.

Gracias a todos de quienes he aprendido con solo verlos ejercer la medicina, por la admiración quirúrgica que generaron en mí, por su habilidad y porque me llevo grandes enseñanzas: Dra. Martínez, Dr. Óscar López. Dra. González. Dra. Vázquez, Dr. González Tapia (Morelia). A quienes me mostraron que hay mucho camino que recorrer después de la especialidad, Dr. Estada, Dr. González.

Agradezco a todo el personal de enfermería del Hospital Materno Infantil por el estímulo y apoyo que me otorgaron en guardias de mucho trabajo, al personal de anestesiología, grandes compañeros con quienes trabajé en conjunto.

Gracias a mi Jefe de Enseñanza, Dr. Zamora Palacios, por los muchos consejos que recibí de su parte desde el momento que ingrese a la especialidad, y por ser una de las personas más importantes que han marcado mi vida profesional. Siempre lo recordaré con cariño sincero y enorme agradecimiento.

Agradezco a mi Director, Dr. Alberto Vázquez, que permitió que mi desempeño sobresaliera durante este tiempo más allá del Hospital Materno Infantil, gracias por su confianza.

Agradezco a los residentes y becarios que tuvieron el interés de aprender, aquellos que entendieron que mis exigencias sólo tenían un objetivo: disciplina y conocimiento.

Gracias por haber tenido la mejor experiencia de servicio social, mi rotación por el Hospital General de Ensenada representó un gran impacto en mi formación, no solo en cuestión académica sino personal.

Gracias a mi familia, a mi único hermano, a mi abuela y a quien ha sido como un padre para mí, a mi Tío Jaime Campos; por su paciencia, su apoyo y por lo que probablemente aún nos falte recorrer.

Y gracias a dos personas muy importantes que sin su apoyo no hubiera sido posible llegar a este punto. Gracias a mi madre por su apoyo incondicional, por ser una segunda madre para mis hijos, porque al estar de guardia o lejos durante una rotación estuve siempre tranquila dejando a mis hijos en sus manos. Porque ha sido el mejor ejemplo y la persona que más quiero y admiro. Y gracias a Raúl Díaz, por hacer de mí lo que profesionalmente he llegado a ser, por estar siempre a mi lado puliendo cada detalle, por todo ese tiempo que dedicamos juntos a esta investigación, y por creer en mis sueños profesionales. Muchas gracias por todo tu apoyo.

DEDICATORIA

Dedico no sólo este trabajo sino todos mis logros a las personas más importantes en mi vida.

Mis hijos

Elizabeth Huante Salazar

Jorge Huante Salazar

Mi Madre

Elizabeth Campos Sánchez

ABREVIATURAS

ACOG	Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras
ANOVA	Análisis de Varianza
AUC	Área Bajo la Curva
β fc	Fragmento Beta Core de la Gonadotropina Coriónica
β -hCG	Gonadotropina Coriónica Humana Fracción β
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
DE	Desviación Estándar
dL	Decilitros
FSH	Hormona Folículo Estimulante
FUM	Fecha de Última Menstruación
g	Gramos
GC	Grupo Control
GPC	Guía de Práctica Clínica
hCG	Gonadotropina Coriónica Humana
hCGalfaL	Gonadotropina Coriónica Alfa Libre
hCG β L	Gonadotropina Coriónica Beta Libre
hCG β Ln	Gonadotropina Coriónica Humana Beta Libre “Nicked”
hCG (- β CTP)	Gonadotropina Coriónica Humana con Pérdida de β CTP
hCGi	Gonadotropina Coriónica Humana Intacta
hCGn	Gonadotropina Coriónica Humana “Nicked”
HG	Hipertensión Gestacional
H-hCG	Gonadotropina Coriónica Hiperglicosilada
IC	Intervalo de Confianza
IMC	Índice de Masa Corporal
IY	Índice de Youden
kDA	Kilodaltones
LDH	Lactato Deshidrogenasa

LH	Hormona Luteinizante
mL	Mililitros
μL	Microlitros
mm^3	Milímetros Cúbicos
mmHg	Milímetros de Mercurio
mUI	Miliunidades Internacionales
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMM	Observatorio de Mortalidad Materna en México
OMS	Organización Mundial de la Salud
PIGF	Factor de Crecimiento Placentario
PL	Preeclampsia Leve
PS	Preeclampsia Severa
RMM	Razón de Mortalidad Materna
ROC	Característica Operativa del Receptor
SDG	Semanas de Gestación
sFlt-1	Siglas en inglés de soluble fms-like tyrosine kinase 1
TAD	Tensión Arterial Diastólica
TAM	Tensión Arterial Media
TAS	Tensión Arterial Sistólica
TGO	Transaminasa Glutámico-Oxalacética
TGP	Transaminasa Glutámico-Pirúvica
TSH	Hormona Estimulante de la Tiroides
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

LISTADO DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Razón de mortalidad materna en México de 2002 a 2010.	13
Figura 2. Invasión trofoblástica en el embarazo normal y en la preeclampsia.	38
Figura 3. Secuencia de aminoácidos de las cadenas α y β de la hormona gonadotropina coriónica humana.	40
Figura 4. Estructura tridimensional de la hormona gonadotropina coriónica.	40
Figura 5. Curva ROC para el análisis entre pacientes con preeclampsia severa y preeclampsia leve.	58
Figura 6. Curva ROC para el análisis entre pacientes con preeclampsia y pacientes normotensas e hipertensas gestacionales	58

LISTADO DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Características estructurales de las diferentes formas moleculares de la hCG.	42
Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los grupos participantes en el estudio.	53
Tabla 3. Características del producto de las pacientes que conformaron los diferentes grupos de estudio.	54
Tabla 4. Análisis comparativo de las características demográficas y clínicas entre PS con GC, HG y PL.	55
Tabla 5. Significancia estadística en los niveles de β -hCG entre los grupos estudiados.	57

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

Muchos estudios han relacionado los niveles de la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana (β -hCG) como predictor de preeclampsia, realizados durante el primer y segundo trimestre del embarazo, pero aún es controversial si existe influencia de los niveles séricos de β -hCG con la aparición de preeclampsia. Así lo demostraron Kabukçu A. y cols.⁸ quienes reportaron niveles séricos elevados de β -hCG durante el segundo trimestre de gestación relacionados con un incremento en el riesgo de preeclampsia, dicho estudio fue realizado en 610 pacientes embarazadas de la semana 15 a 20 en las que se determinó el triple marcador para síndrome de Down, encontrando inexplicablemente elevaciones β -hCG en 81 pacientes, de las cuales el 8.6% desarrolló preeclampsia. En nuestro país, Roiz-Hernández J. y cols.³³ realizaron un estudio en el que incluyeron 784 mujeres embarazadas, de la semana 16 a la 21, se cuantificaron los niveles séricos de β -hCG y se determinó una sensibilidad del 88.5% y especificidad del 92% para la predicción de preeclampsia en primigestas, y una sensibilidad y especificidad del 100 y 85.6% respectivamente para multigestas. Brajenović-Milić B. y cols.⁹ en un estudio de cohorte realizado en 2,110 mujeres no fumadoras se encontró incremento en la incidencia de preeclampsia en pacientes que mostraban niveles elevados de β -hCG.

Todos estos estudios concuerdan en que los niveles elevados de β -hCG en el segundo trimestre pueden predecir el riesgo de preeclampsia, pero estos niveles ¿podrían contribuir al diagnóstico de esta enfermedad?

Al respecto Basirat Z. y cols.¹⁰ publicaron un estudio de casos y controles que incluyó 40 pacientes preeclámplicas y 40 pacientes embarazadas normotensas que cursaban con embarazo de 38 – 40 semanas de gestación, en las cuales realizaron mediciones séricas de β -hCG encontrando niveles más elevados en pacientes con preeclampsia, únicamente incluyeron en su estudio seis pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa, encontrando niveles séricos de β -hCG de $84,312 \pm 9,257$ mIU/mL. Por otro lado, Yousefnejad K. y Moslemizadeh N.³⁴ realizaron un estudio en el que incluyeron 66 pacientes con diagnóstico de preeclampsia y 66 controles que cursaban embarazo de la semana 31 a 40. De los casos con preeclampsia, el 53% (35) correspondieron a preeclampsia leve y el 46% (31) a preeclampsia severa. Cuantificaron los niveles séricos de β -hCG y encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre los controles y el grupo con preeclampsia, así como entre el grupo con preeclampsia severa y el grupo con preeclampsia leve. Los niveles séricos reportados en este estudio en el grupo de pacientes con preeclampsia severa fueron de $41,275.60 \pm 32,807.10$ mIU/mL. Por otro lado, Choudhury K.M. y cols.¹¹ compararon un grupo de 50 pacientes con preeclampsia en el tercer trimestre con un grupo de 50 pacientes normotensas encontrando niveles séricos de β -hCG más elevados en el grupo de pacientes con preeclampsia. De

las pacientes con diagnóstico de preeclampsia, 20 fueron catalogadas como severas y el nivel sérico de β -hCG reportado en estas pacientes fue de $19,793.40 \pm 950$ mIU/mL.

Es importante mencionar que a pesar de que contados estudios han demostrado la presencia de niveles séricos de β -hCG más elevados en pacientes con preeclampsia, no existe aún ningún estudio que demuestre la utilidad de los niveles séricos de esta hormona como marcador de severidad.

1.2. Planteamiento del Problema

De acuerdo con los criterios establecidos por la ACOG del 2002, el diagnóstico de preeclampsia severa se establece con uno o más de los siguientes criterios : tensión arterial $>160/110$ mmHg en dos mediciones con diferencia de 6 horas entre ellas, proteinuria de 5 g o más en orina de 24 horas o más de 3 cruces en la tira reactiva en dos muestras de orina colectadas con 4 horas de diferencia entre cada una, sin proceso infeccioso agregado; oliguria menor de 500 mL en 24 horas, alteraciones visuales, edema pulmonar, epigastralgia o hepatalgia, elevaciones sérica de las transaminasas, trombocitopenia y restricción del crecimiento intrauterino.¹.

En la actualidad no existe una sola prueba de detección fiable y rentable para establecer el diagnóstico de preeclampsia y su grado de severidad que pueda ser recomendada para su uso rutinario. Diversos estudios han mostrado que los niveles de β -hCG durante el primer y segundo trimestre de gestación en pacientes con preeclampsia, se encuentran elevados, sugiriendo que la cuantificación de esta hormona pudiera utilizarse como predictor de la enfermedad, y particularmente desde nuestro punto de vista, como marcador de severidad.

Si bien existen algunos trabajos enfocados en el estudio de la β -hCG como prueba diagnóstica para identificar pacientes con preeclampsia severa, estos

son escasos, incluyen pocas pacientes y concluyen señalando que se requiere de mayor investigación. El presente estudio es el primero que se desarrolla en una población de gestantes mestiza del Noroeste de México y el primero que incluye como grupos de estudio a gestantes con PS, PL, e HG, con la finalidad de estudiar la utilidad de la cuantificación de β -hCG, como criterio para discriminar entre preeclampsia severa y leve.

1.3. Pregunta de Investigación

¿Existe diferencia en los niveles séricos de β -hCG entre pacientes con preeclampsia severa y las pacientes con preeclampsia leve, hipertensión gestacional y embarazadas normotensas, que permita utilizar este parámetro como criterio de severidad?

1.4. Justificación

La preeclampsia es en la actualidad, la primera causa de muerte materna directa en nuestro país, la cual se caracteriza por la aparición de proteinuria y un incremento en la presión arterial durante la segunda mitad del embarazo. Se presenta en todas las poblaciones con una incidencia general que varía entre el 5 y 7%; sin embargo, las diferencias geográficas, socioeconómicas y raciales son responsables de que esta incidencia sea hasta tres veces mayor en algunas áreas.¹² Esta patología se encuentra fuertemente asociada con el parto pretérmino, la restricción del crecimiento intrauterino y la mortalidad perinatal, y se calcula que sigue ocasionando al menos 50,000 muertes maternas anuales.¹³

La preeclampsia es responsable de casi la quinta parte de los ingresos hospitalarios antenatales y la cuarta parte de las admisiones en cuidados intensivos de pacientes obstétricas. Se estima que en los Estados Unidos los costos anuales directos debidos a los cuidados maternos y neonatales derivados de la preeclampsia son de aproximadamente 7,000 millones de dólares según “The Preeclampsia Foundation” (www.preeclampsia.org), sin considerar que las mujeres que desarrollan preeclampsia tienen un riesgo mayor de padecer complicaciones cardiovasculares a lo largo de su vida.¹⁴

Por lo anterior, resulta de suma importancia la búsqueda de marcadores moleculares que permitan predecir el desarrollo de preeclampsia o que tengan utilidad como criterios de severidad, como podría ser el caso de los niveles séricos de β -hCG. Esto ayudará no sólo a una detección oportuna de la enfermedad con la posibilidad de ofrecer mejores alternativas terapéuticas, sino a un mejor entendimiento de su fisiopatología.

1.5. Objetivos

Objetivo General

Determinar si existe diferencia en los niveles séricos de β -hCG entre pacientes con preeclampsia severa y pacientes con preeclampsia leve, hipertensión gestacional y embarazadas normotensas, durante el tercer trimestre de gestación, que acudan para su atención al Servicio de Admisión, en guardias C, del Hospital Materno Infantil de Mexicali, para su posible utilidad como marcador de severidad en preeclampsia.

Objetivos Específicos

1. Medir cifras tensionales en todas las gestantes que cursen el tercer trimestre de gestación (a partir de la semana 27), corroborado por fecha de última menstruación (FUM) tipo I o ultrasonido del primer trimestre, que acudan a su atención al Servicio de Admisión, en guardias C, del Hospital Materno Infantil de Mexicali.
2. Realizar el perfil toxémico a las pacientes que ingresen como enfermedad hipertensiva del embarazo a clasificar.
3. Aplicar el cuestionario para la recolección de datos (anexo A) y recabar la firma del consentimiento informado (anexo B), en las pacientes diagnosticadas con preeclampsia severa, preeclampsia leve, hipertensión gestacional, y en las gestantes que se seleccionen como controles (normotensas); que cumplan con los criterios de inclusión.

4. Cuantificar los niveles séricos de β -hCG en pacientes que cursen con preeclampsia severa, preeclampsia leve, hipertensión gestacional y normotensas durante el tercer trimestre de gestación.
5. Evaluar si existe diferencia en los valores séricos de β -hCG durante el tercer trimestre de gestación entre pacientes con preeclampsia severa y pacientes con preeclampsia leve, hipertensión gestacional y embarazadas normotensas, durante el tercer trimestre de gestación.
6. Determinar un nivel sérico de β -hCG que pueda utilizarse como punto de corte para diferenciar entre preeclampsia severa y preeclampsia leve.

1.6. Hipótesis

Hipótesis de Investigación

Existe diferencia en los niveles séricos de β -hCG entre pacientes con preeclampsia severa y pacientes con preeclampsia leve, hipertensión gestacional y embarazadas normotensas, durante el tercer trimestre de gestación, y puede ser utilizado como criterio para diferenciar entre preeclampsia severa y preeclampsia leve.

Hipótesis Nula

No existe diferencia en los niveles séricos de β -hCG entre pacientes con preeclampsia severa y pacientes con preeclampsia leve, hipertensión gestacional y embarazadas normotensas, durante el tercer trimestre de gestación, por lo que esta cuantificación no puede ser utilizada como criterio para diferenciar entre preeclampsia severa y preeclampsia leve.

Capítulo 2

MARCO TEÓRICO

2.1. Mortalidad Materna en México

La hemorragia obstétrica, la preeclampsia y la sepsis son las principales causa de muerte materna a nivel mundial. La preeclampsia es la primera causa de muerte materna directa en nuestro país según registros del Observatorio de Mortalidad Materna en México (OMM).³

Una muerte materna está definida según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como la muerte que ocurre durante el embarazo, parto o dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo debido a cualquier causa agravada por el embarazo o relacionada con su atención pero no por causas accidentales o incidentales. La mortalidad materna refleja la calidad de los servicios de salud, la equidad en el acceso y prestación de estos en un país. En México la fragmentación del sistema de salud ha impedido que todas las mujeres embarazadas acudan a servicios de la misma calidad, aunque se han implementado programas de atención materno-infantil desde 1940, es hasta el 2010 que se refleja una disminución importante en la incidencia de mortalidad materna.¹⁶

Analizando la razón de mortalidad materna (RMM), la cual se define como la relación del número de defunciones debidas a complicaciones del embarazo, parto o puerperio durante un año, con el número total de nacidos vivos para el año de estudio, es decir el riesgo obstétrico asociado con cada embarazo,

podemos observar que en el año 2002 la RMM en México fue de 59.9, mientras que para el 2012 fue de 50.5 (dato no mostrado en la gráfica), lo que representó una importante reducción, ya que en el periodo 2002-2009 se había mostrado prácticamente sin cambios muy a pesar de los múltiples programas implementados en ese tiempo.³

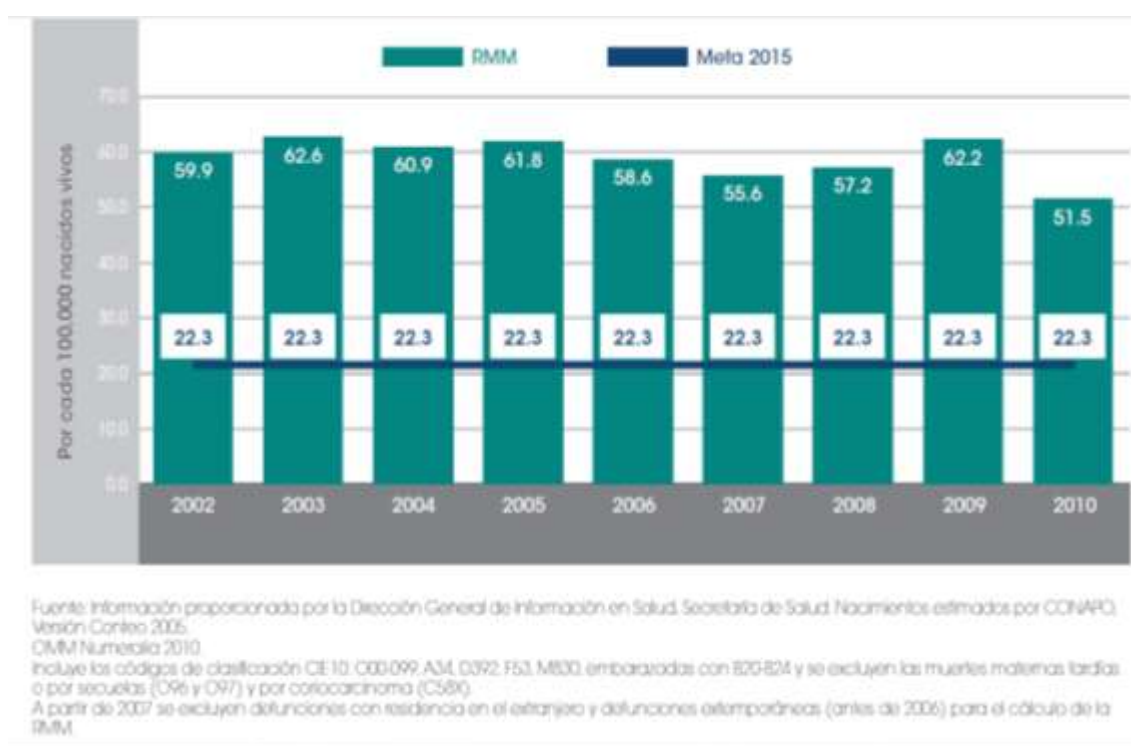


Figura 1. Razón de mortalidad materna en México de 2002 a 2010. Tomado del Observatorio de Mortalidad Materna en México (<http://www.omn.org.mx/>).

Dentro de los programas o actividades que México ha implementado en este sentido en los últimos años, podemos mencionar el Convenio General de Colaboración Interinstitucional para la Atención de las Emergencias Obstétricas el cual permite la atención expedita e inmediata entre instituciones públicas en

una emergencia obstétrica. Asimismo, sobresalen los programas de promoción a la salud materna, el programa para disminuir el índice de la primer cesárea, las actividades de capacitación para el personal de la salud en emergencias obstétricas, y la promoción de métodos de planificación familiar y anticoncepción. Especialmente estos últimos han generado una disminución importante en el índice de mortalidad materna, en términos de costo-beneficio, a tan solo 2 años de haber iniciado, se tiene una disminución de la RMM en diez puntos, en comparación con la RMM del 2009 a la del 2012, según reportó el OMM en el año 2013.

A pesar de este logro, se ve difícil cumplir con la meta establecida para el 2015 como parte de los objetivos de desarrollo del milenio, en el cual México se comprometió en reducir a tres cuartas partes la RMM, es decir, a 22 muertes maternas por cada 100,000 nacidos vivos.

Sin duda alguna la muerte materna por hemorragia obstétrica y preeclampsia es totalmente prevenible. El diagnóstico y manejo oportuno de la hemorragia obstétrica con acceso a servicios de salud así como la disposición de bancos de sangre son los principales factores que marcan la diferencia en el pronóstico de morbi-mortalidad en estas pacientes. La predicción de preeclampsia y la prevención de sus complicaciones disminuyen considerablemente la mortalidad materna por esta patología. El control prenatal en nuestro país no ha mostrado disminuir las muertes maternas por estas dos patologías. En la hemorragia

obstétrica necesitamos tener la sospecha del diagnóstico de manera oportuna, para otorgar el manejo en el menor tiempo posible. En la preeclampsia el predecir la aparición de sus complicaciones previene la mortalidad materna.

Los servicios de atención en primer nivel deben estar capacitados para el diagnóstico y referencia oportuna de las pacientes. Cuando se analizan los casos de las muertes maternas se observa que estas pacientes acuden a un servicio de primer nivel para su atención durante los eventos obstétricos urgentes, el no sospechar el diagnóstico y realizar la referencia oportuna en estos centros de atención permite la evolución natural de la enfermedad con complicaciones mortales para el producto y la madre.¹⁶

Los estados de nuestro país donde se reporta una mayor mortalidad materna son aquellos donde la población indígena es proporcionalmente más alta, no cuentan con servicios de atención a la salud, el acceso a los más cercanos es de alto costo, y/o el nivel de escolaridad es baja incluso sin contar con la escolaridad básica. Dentro de los programas para disminuir la mortalidad materna en México, la capacitación profesional a parteras en zonas donde no se cuentan con accesos a servicios de salud se pretende disminuya la mortalidad materna por las tres principales causas: hemorragia obstétrica, preeclampsia y sepsis.

2.2. Historia de la Preeclampsia

Es increíble ver cómo la preeclampsia se ha presentado desde cientos de años antes de Cristo, y cómo sólo en los últimos cien años se han realizado hallazgos importantes para el entendimiento de su fisiopatología, diagnóstico y manejo. Sigue siendo una patología desconocida. En los últimos cien años, prácticamente se logró conformar el cuadro clínico y los datos laboratoriales, los cuales hasta la fecha siguen en controversia.

El implementar hasta los años de 1900 la toma de cifras tensionales en las pacientes embarazadas como examen de rutina, podría ser el factor que atrasó de manera importante su diagnóstico en los siglos pasados.

Podemos observar con el paso de los años, cómo en escrituras egipcias y chinas hacen alusión a la presentación de crisis convulsivas en relación al embarazo, pero sin lograr diferenciarlas de los estados epilépticos. Diferencia que se logra establecer hasta el siglo XVI y XVII.

Importantes investigadores han dedicado muchos años de su vida al estudio de pacientes con preeclampsia, que como ya hemos señalado anteriormente, hasta la actualidad sigue siendo una de las principales causas de muerte materna. Su fisiopatología aun es un misterio, lo que hace aún más difícil su

diagnóstico y predicción. Las complicaciones que se presentan secundarias a ésta presentan un alto índice de mortalidad.

En el siglo XVIII se logra establecer la importancia de interrumpir la gestación en las pacientes con preeclampsia-eclampsia, lo cual se ha demostrado es la única forma de curar a estas pacientes, lo que a su vez incrementa el número de ingresos de neonatos a unidades de cuidados intensivos, con múltiples secuelas y altos costos institucionales por la prematurez.

En el siglo XIX se relaciona por primera vez la presencia de proteinuria en pacientes con embarazos patológicos, de hecho en 1843 John Charles Lever demostró la presencia de proteinuria en 14 pacientes embarazadas enfermas las cuales presentaron edema, convulsiones, visión borrosa y cefalea, la cual demostró estar ausente en 50 pacientes con embarazo normal. Por otro lado, también encontró que esta proteinuria, así como las convulsiones, eran transitorias y únicas durante la gestación. Este hallazgo fue el primer signo que permitió la predicción de eclampsia en esos tiempos. A finales de ese siglo dos investigadores detectaron la presencia de cifras tensionales elevadas en pacientes eclámpticas, pero como la medición de la tensión arterial no estaba implementada de manera rutinaria en el examen de las pacientes embarazadas, fue hasta el siglo XX que presentó su mayor impacto.

A principios del siglo XX ya se contaba con los dos datos más importantes para establecer el diagnóstico de hipertensión inducida por el embarazo, la medición de cifras tensionales y la proteinuria. Durante esa época el investigador León Chesley considerado como la figura más importante de ese tiempo, ya que dedicó muchos años de su vida al estudio exclusivo de las pacientes con preeclampsia, pudo determinar datos importantes relacionados con la epidemiología, el pronóstico, la fisiopatología y el manejo de estas pacientes, culmina con una gran publicación como único autor en la obra *Hypertensive Disorders in Pregnancy*.

Los descubrimientos fueron más notorios a lo largo del siglo XX, al detectar también las alteraciones laboratoriales que presentaban las pacientes graves, como plaquetopenia y hemólisis. Sin duda alguna el mayor impacto en este tema se manifiesta en el seguimiento de las 29 pacientes que realizó Louis Weinstein en las que demostró cuadros caracterizados por epigastralgia, hepatalgia, plaquetopenia y transaminasemia; detectó que era una patología progresiva y que finalizaba con la interrupción del embarazo, a lo que él denominó una variante de la preeclampsia que a menudo no presentaban hipertensión, edema y proteinuria, actualmente esto lo conocemos como Síndrome de Hellp.¹⁸

2.3. Estados Hipertensivos del Embarazo

El Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG por sus siglas en inglés), divide a los trastornos hipertensivos del embarazo en cuatro grupos desde 1972: 1) preeclampsia-eclampsia, 2) hipertensión crónica, 3) hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada y 4) hipertensión gestacional. En la última revisión que se realizó en el 2013 por la ACOG se elimina la dependencia de la proteinuria para establecer severidad.¹⁹

Se define como **hipertensión crónica** a la hipertensión preexistente o que se presenta antes de la semana 20 de gestación, o una hipertensión gestacional donde las cifras tensionales persistan elevadas en el postparto. La hipertensión crónica puede presentar **preeclampsia sobreagregada** si existe aumento repentino de la presión arterial o descontrol de novo de cifras tensionales previamente controladas, proteinuria o incremento de ésta, trombocitopenia o incremento de la actividad sérica de las transaminasas hepáticas.

El reporte sobre hipertensión en el embarazo del Grupo de Trabajo del Programa Nacional de Educación sobre Hipertensión (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy), define preeclampsia sobreagregada en una paciente hipertensa crónica de acuerdo con la edad gestacional, antes de la semana 20 sin proteinuria previamente y que se detecte en una recolección de orina de 24

horas, 3 g o más de proteinuria. O bien, después de la semana 20 de gestación con proteinuria previa que presente incremento de ésta, descontrol de cifras tensionales, trombocitopenia o incremento de las transaminasas.²⁰

Hipertensión gestacional se define como la aparición de hipertensión arterial con cifras tensionales $\geq 140/90$ mmHg en dos mediciones con 6 horas de diferencia entre una y otra, después de las 20 semanas de gestación, sin proteinuria significativa del embarazo.

El reporte sobre hipertensión en el embarazo del **Grupo de Trabajo del Programa Nacional de Educación sobre Hipertensión** subdivide esta categoría en hipertensión transitoria si las cifras tensionales remiten 12 semanas posterior al parto, y en hipertensión crónica si persisten cifras tensionales elevadas 12 semanas postparto.²⁰

Preeclampsia se define como la aparición de hipertensión arterial con cifras $\geq 140/90$ mmHg en dos mediciones con 6 horas de diferencia entre una y otra, con proteinuria significativa del embarazo, la cual se clasifica como severa con la presencia de uno o más de los siguientes criterios: tensión arterial con cifras $>160/110$ mmHg en dos mediciones con diferencia de 6 horas entre ellas, proteinuria de 5 g o más en orina de 24 horas o mínimo 3 cruces en la tira reactiva en dos muestras de orina colectadas con 4 horas de diferencia entre cada una, sin proceso infeccioso agregado; oliguria (menor de 500 mL en 24

horas), alteraciones visuales, edema pulmonar, epigastralgia o hepatalgia, elevación sérica de las transaminasas, trombocitopenia y restricción del crecimiento intrauterino.¹

Las GPC 2008 para la Atención Integral de Preeclampsia en el Segundo y Tercer Nivel de Atención, considera como criterio de preeclampsia severa una proteinuria mayor de 2 g en una recolección de orina de 24 horas.⁴ Así se establece también en el reporte sobre hipertensión en el embarazo del Grupo de Trabajo del Programa Nacional de Educación sobre Hipertensión.²⁰

Proteinuria significativa del embarazo se define como excreción urinaria de más de 0.3 g de proteínas en una recolección de orina de 24 horas. Esto se correlaciona con 30 mg/dL (más de una cruz en la lectura de la tira reactiva de orina) al azar y sin evidencia de infección de vías urinarias. Existen discrepancias con la recolección de orina al azar por lo que se recomienda idealmente la recolección de orina de 24 horas. La GPC para la Atención Integral de Preeclampsia sugiere que si se realiza una recolección de orina al azar, se realice una nueva recolección al azar 4 horas después para confirmar la proteinuria sin que ésta evidencie proceso infeccioso.⁴

Es importante mencionar que en la última revisión de la ACOG del 2013 se eliminó la dependencia de la proteinuria para establecer el diagnóstico de preeclampsia leve y/o severa.¹⁹

Para establecer el diagnóstico de preeclampsia severa según esta publicación del 2013 de la ACOG, se deben tomar en cuenta los siguientes lineamientos:

1. Cifras tensionales: sistólica igual o mayor de 160 mmHg, diastólica igual o mayor de 110 mmHg, medidas en dos ocasiones con un lapso de 4 horas entre ellas, mientras la paciente se encuentra en reposo en cama (a menos que la terapia antihipertensiva se haya iniciado).
2. Trombocitopenia menor de 100,000/ μ L.
3. Transaminasemia al doble de su valor normal. Epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho severo y persistente y no responda a tratamiento médico y no sea consecuencia de otro diagnóstico
4. Insuficiencia renal progresiva (creatinina sérica mayor de 1.1 mg/dL o al doble de la concentración sérica en ausencia de enfermedad renal).
5. Edema pulmonar.
6. Alteraciones cerebrales o visuales.

2.4. Técnica para la Medición de la Tensión Arterial

El resultado de la medición de la tensión arterial puede variar de un brazo a otro, el brazo dominante de la paciente puede expresar hasta 10 mmHg más que el brazo no dominante, la tensión arterial debe tomarse en ambos brazos y se registra la cifra tensional del brazo que otorgue el resultado más alto.⁴

La tensión arterial sistólica (TAS) se determina con la auscultación del primer sonido claro y la diastólica (TAD) a la desaparición del mismo, lo que corresponde a fase I y fase V de Korotkoff.

El instrumento ideal es el baumanómetro de mercurio ya que los aparatos automatizados deben de calibrarse periódicamente, y muestran variaciones de hasta 5 y 10 mmHg en el resultado de las cifras tensionales.⁴

Otro punto importante a considerar es el tamaño del manguito del baumanómetro. Existen tres tamaños de manguitos para adultos, los cuales corresponden con el tamaño del brazo del paciente, para brazos normales debe utilizarse el manguito de 12 x 23-24 cm, para pacientes obesas el de 15 x 31 cm o 15 x 39 cm, y para pacientes muy obesas o para medición de la tensión arterial en piernas el de 18 x 36-50 cm. Un manguito inadecuado para la paciente otorgará resultados más bajos si el brazalete le es pequeño o más altos si este le es grande. Para determinar cuál manguito utilizar en cada paciente se debe de realizar una medición de la circunferencia del brazo, el brazalete debe cubrir por lo menos el 80% de la circunferencia total.

Como en todo procedimiento, se le debe explicar a la paciente que se le realizará la medición de cifras tensionales, una vez sentada o en decúbito lateral izquierdo se debe dejar en esa misma posición por lo menos durante 5 minutos, el brazo debe estar descubierto de ropa, y se coloca el manguito a 2.5

cm por encima de la región antecubital, previamente verificado que el instrumento funcione y se encuentre libre de aire, con el calibrador a cero. Se localiza la arteria braquial donde se coloca la cápsula del estetoscopio, se cierra la válvula de la perilla insufladora, se insufla el brazalete hasta un máximo de 200 mmHg o 30 mmHg por arriba de la última auscultación del pulso braquial, se desciende de dos en dos mmHg hasta escuchar la primera fase de Korotkoff que determina la presión sistólica, y la fase V que determina la presión diastólica; se registra y se realiza el mismo procedimiento en el brazo contralateral. Si la variación entre un brazo y otro es menor de 10 mmHg se determina la cifra tensional por el brazo que haya marcado las cifras más altas, pero si la diferencia es mayor de 10 mmHg se debe repetir la medición en ambos brazos.

2.5. Interpretación de las Cifras Tensionales

Uno de los puntos más importante en la determinación de las cifras tensionales es la adecuada medición de ésta, para lo cual debemos recordar y comprender algunos conceptos básicos. Definimos tensión arterial como la fuerza que es ejercida por la sangre hacia la pared arterial, en ésta tenemos a la tensión arterial sistólica, diastólica y la tensión arterial media. La tensión arterial es determinada por el gasto cardiaco y la resistencia periférica. La TAS es la fuerza que ejerce la sangre contra la pared arterial cuando el corazón esta contraído, y la TAD cuando el corazón se encuentra relajado. La expansión y

contracción rítmica de una arteria generada por el impacto de la sangre impulsada por el corazón se denomina pulso.

La tensión arterial media (TAM) puede ser calculada a través de las siguientes fórmulas: $TAM = TAD + (TAS - TAD)/3$, o bien $TAM = (2TAD + TAS)/3$.

De manera general en el adulto, se considera hipertensión arterial cuando la TAS es mayor de 140 mmHg y cuando la TAD es mayor de 90 mmHg. Esta patología puede evolucionar sin mostrar ninguna alteración a la exploración física por lo que durante varios años se ha considerado como el asesino silencioso, especialmente por todos los efectos que produce a nivel endotelial con repercusiones sistémicas.

Las indicaciones para la adecuada medición de las cifras tensionales incluyen:

- Suspensión de sustancias como el tabaco, productos con cafeína, por lo menos 30 minutos previos a la medición de la tensión.
- Paciente en posición sentado, con el brazo semiflexionado a la altura del corazón.
- Reposo de por lo menos 5 minutos.
- Idealmente utilizar esfigmomanómetro de mercurio.
- Brazalete adecuado.
- Registro de las cifras tanto sistólica como diastólica.

2.6. Tabaquismo y Tensión Arterial

La nicotina es el principal elemento y más estudiado de las 4,000 sustancias activas que conforman al cigarro, otras dos muy importantes y relacionadas con el riesgo cardiovascular es el monóxido de carbono y el cadmio, este último relacionado con la elevación sostenida de las cifras tensionales. Conocemos en la actualidad que el tabaquismo es el principal factor de riesgo modificable para las enfermedades cardiovasculares. Posterior a su uso se incrementa la concentración de catecolaminas circulantes, la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco, la vasoconstricción y obviamente los niveles de cifras tensionales, lo que trae como consecuencia un aumento en el consumo de oxígeno, todos estos efectos demostrados por la nicotina, además de una hipoxemia importante secundaria al monóxido de carbono tras combinarse con la hemoglobina, altera la capacidad de transporte del oxígeno a los tejidos.²² Se han realizado estudios en los que se ha demostrado un aumento de la tensión arterial sistólica de 12 mmHg y de la tensión arterial diastólica de 15 mmHg posterior a fumar el primer cigarrillo.²¹

El tabaquismo está contraindicado durante la gestación e incluso en la preconcepción, sin embargo pacientes embarazadas persisten con el hábito de fumar, lo que ocasiona principalmente disfunción endotelial. Es importante considerar en este punto el efecto denominado “fenómeno de retirada”, en el cual se observa una disminución transitoria de las cifras tensionales por la

relajación de las células musculares lisas y la dilatación vascular periférica venosa, producto de un periodo de abstinencia que muchas pacientes realizan previo a la consulta de control prenatal.

2.7. Cafeína y Tensión Arterial

Se conoce en la actualidad que el consumo de café a dosis superiores de 300 mg/día puede incrementar el riesgo tanto cardiovascular como de salud materno-fetal en la población general. Sin embargo, dosis menores a éstas se encuentran relacionadas con el mismo o incluso con una disminución del riesgo cardiovascular en la población en general y ninguna alteración demostrada en la salud materno-fetal.

La cafeína puede incrementar los niveles plasmáticos de hormonas como la adrenalina, noradrenalina y cortisol lo que puede provocar elevación de la tensión arterial, sin embargo, no se ha podido demostrar la elevación de cifras tensionales secundarias al consumo de café, pero sí se ha demostrado esta elevación posterior al consumo de bebidas energizantes que contienen cafeína, por lo que se ha llegado a la conclusión de que los antioxidantes presentes en el café contrarrestan el efecto hipertensivo de la cafeína.²³

Por lo tanto, no solo se debe suspender el café 30 minutos previos a la medición de las cifras tensionales, sino que también se deben eliminar las sustancias que contengan cafeína como té y bebidas energéticas.

2.8. Incidencia y Factores de Riesgo de Preeclampsia

En México, los trastornos hipertensivos se presentan en un 6 a 8 % de los embarazos. En pacientes sin factores de riesgo este porcentaje es menor a diferencia de lo que sucede en las pacientes con antecedente de hipertensión arterial crónica o enfermedades crónicas como diabetes, en las cuales se incrementa hasta en un 35%.³

El OMM en México del 2010 reportó un total de 248 mujeres que fallecieron por esta causa, lo que representó un 25% del total de las muertes maternas. En el 2011 representó el 24.4% y en el 2012 el 24.9%, prácticamente sin cambios.³

Existen diversos factores que incrementan el riesgo de presentar preeclampsia, los cuales para su estudio se han dividido en modificables y no modificables, maternos o fetales, preconcepcionales o del embarazo en curso, genéticos o ambientales; independientemente del modo en que sean clasificados, a continuación se presentan los factores más relacionados con el desarrollo de preeclampsia:²⁴

- Edad materna <20 años, o > de 35 años.
- Antecedente personal y familiar de preeclampsia.

- Patologías asociadas como hipertensión arterial, diabetes mellitus, nefropatías.
- Obesidad.
- Síndrome antifosfolípidos.
- Primigesta / Nuevo compañero sexual / periodo intergenésico >10 años
- Desnutrición

Edad Materna. Los grupos de edad menores de 20 años, principalmente las adolescentes, se ven mayormente afectadas en cuanto a la morbi-mortalidad tanto materna como perinatal. Este grupo de edad aún no se ha desarrollado adecuadamente ni físicamente ni psicológicamente, la aceptación de un embarazo es mucho más difícil, con predominio de embarazos no planeados y de madres solteras, el control prenatal se inicia de manera más tardía o simplemente no se lleva a cabo; la nutrición en este grupo de edad se ve sumamente afectada, ya que por temor a que se descubra la gestación, estas pacientes tienen una carencia extrema de nutrientes. En las embarazadas mayores de 35 años aumenta la co-morbilidad asociada por la presencia de diabetes o hipertensión crónica, las cuales incrementa el riesgo de preeclampsia hasta en un 35%.

Antecedente Personal y Familiar de Preeclampsia. Está demostrado en múltiples estudios que el riesgo de recurrencia de preeclampsia es mayor en las pacientes que padecieron previamente esta enfermedad, los reportes varían

pero se menciona un riesgo desde el 20 al 50% si se presentó preeclampsia severa en un embarazo previo, a diferencia de un riesgo del 1% si presentó un embarazo normoevolutivo. Por otro lado, diversos estudios han señalado que el antecedente familiar incrementa el riesgo de presentar preeclampsia particularmente en familiares de primer grado (madre-hermana), incluso una mujer tiene el 80% más de riesgo de desarrollar preeclampsia si su compañero sexual tiene como antecedente ser el progenitor masculino de una gestación previa en la que la mujer sufrió preeclampsia, a su vez los hombres cuyas madres padecieron preeclampsia durante la gestación que los procreó tienen 110% más de riesgo de que una mujer embarazada por ellos desarrolle esta patología ²⁴

Patologías Asociadas. Pacientes con antecedentes de hipertensión arterial crónica o diabetes tienen hasta un 35% de riesgo de desarrollar preeclampsia, probablemente secundario al daño vascular que se genera de manera crónica en estas pacientes, lo que conduce a una oxigenación inadecuada del trofoblasto y con esto a la presentación de preeclampsia. En las pacientes diabéticas puede existir microangiopatía previa con aumento del estrés oxidativo y daño endotelial que propicie aún más la presentación de preeclampsia.

Obesidad. La obesidad es una patología de etiología multifactorial, de curso crónico que involucra varios aspectos genéticos, ambientales y de estilo de

vida, prevalece en el embarazo desde un 11% hasta un 22%, es más frecuente en la raza negra (50%), mexicana (45%) y caucásica (33%).²⁶ Se ha publicado el incremento de 3 a 10 veces en el riesgo de presentar preeclampsia en pacientes con sobrepeso u obesidad. La obesidad no sólo conlleva a un incremento de las cifras tensionales, sino que también se ha demostrado que los adipocitos secretan factor de necrosis tumoral alfa, citosina responsable del daño vascular y del incremento del estrés oxidativo.

Síndrome Antifosfolípidos. Diversos estudios han evidenciado la asociación del síndrome de antifosfolípidos y la aparición de preeclampsia. Se ha identificado la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa, no así en embarazadas normotensas. La presencia de este síndrome incrementa el riesgo de trombosis, lo que condiciona una disfunción placentaria con múltiples trombos, infartos y daño a nivel de las arterias espirales.

Primigesta/Nuevo Compañero Sexual/Periodo Intergenésico >10 años. El riesgo de presentar preeclampsia es mayor en pacientes nulíparas se incrementa hasta en 8 veces más. Como sabemos la preeclampsia es la patología de las múltiples teorías, dentro de las cuales la teoría inmunología cursa con gran impacto en este grupo de pacientes, por una inadecuada adaptación inmunológica, esta teoría considera que los antígenos paternos son los responsables del daño vascular y la activación de la coagulación. De

manera normal durante el primer embarazo se crea tolerancia inmunológica con lo que se evita la aparición de esta enfermedad en un segundo embarazo siempre y cuando se mantenga la misma pareja sexual, por lo que el efecto protector se pierde al cambiar de pareja, así como con el paso de los años, algunos estudios han demostrado que al paso de 10 años el riesgo de presentar preeclampsia es similar tanto en las primigestas como en las multigestas.

Desnutrición. Una excreción urinaria de calcio menor que 12 mg/dL puede predecir preeclampsia con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 91%. Se ha reportado que la administración de calcio vía oral disminuye la presentación de preeclampsia. La desnutrición por lo general suele acompañarse de anemia por lo que el transporte y captación de oxígeno se encuentra reducida, lo que ocasiona hipoxia del trofoblasto y por lo tanto una inadecuada placentación. Otras deficiencias como las de zinc, calcio, magnesio, y ácido fólico, se han relacionado con la aparición de preeclampsia, pero sólo la administración de calcio en poblaciones que tengan deficiencia demostrada de este elemento, [es aprobado por la ACOG según su reporte del 2013.](#)¹⁹

2.9. Fisiopatología de la Preeclampsia

La preeclampsia es conocida como la patología de las múltiples teorías, y hasta el día de hoy se desconoce qué es exactamente lo que origina que las pacientes gestantes desarrollen esta enfermedad. Las teorías más aceptadas son cuatro y se encuentran en exhaustiva investigación.¹⁹

1. Isquemia placentaria.
2. Estrés oxidativo y metabolismo lipídico.
3. Inadaptabilidad inmunológica.
4. Factores genéticos.

De manera general se acepta que existe un daño endotelial y se considera que es una enfermedad multisistémica con afectación a múltiples órganos. El conjunto de todas estas teorías podrían justificar la consecuencia de los daños que se van presentando en esta patología ya que no existe una sola causa que justifique la cascada de acontecimientos patológicos que ocurren en las gestantes con preeclampsia.

En fechas recientes se ha relacionado a la genética como un factor importante en estas pacientes, ya que se han detectado ciertas alteraciones en el cromosoma 10p22 en familias donde la preeclampsia es más frecuente, sin embargo este factor no explica completamente todas las alteraciones que se presentan en la preeclampsia. Por otro lado, se ha implicado a una proteína

antiangiogénica, la sFlt-1 (siglas en inglés de soluble fms-like tyrosine kinase 1), cuya concentración sérica y urinaria se ha encontrado incrementada en diversos estudios en pacientes preeclámpicas. Se le ha señalado como un inhibidor endógeno de la angiogénesis ya que se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y al factor de crecimiento placentario (PIGF) evitando que estos se unan a sus receptores de la superficie celular, mismos que se han demostrado en concentraciones disminuidas en su forma libre en estas pacientes. Estas alteraciones se han corroborado al administrar esta proteína (sFlt-1) a roedores los cuales desarrollan las alteraciones patognomónicas de la preeclampsia como lo es la endoteliosis glomerular, manifestando proteinuria e hipertensión. Sin embargo se desconoce si esta proteína es generada en las pacientes de manera secundaria a una importante hipoxia que se produce por una inadecuada invasión trofoblástica, o si esta proteína es la causante de la hipoxia y como consecuencia el resto de los acontecimientos.³¹ Es interesante mencionar que todos estos hallazgos aún siguen en investigación y controversia.

Por otro lado, se ha visto que en pacientes con preeclampsia que presentan concentraciones elevadas de VEGF también presentan concentraciones elevadas de β -hCG. Otros estudios han relacionado los niveles de leptina en el tercer trimestre con los niveles de β -hCG, haciendo énfasis en que la leptina estimula de manera dosis-dependiente el modo de secreción de la hCG.²⁹

Para entender la serie de acontecimientos que ocurren en la gestante con preeclampsia, es necesario recordar y entender los eventos que ocurren desde el momento en que se inicia la implantación, porque a pesar de que las manifestaciones clínicas y laboratoriales de esta enfermedad se expresan a partir de la segunda mitad del embarazo, estas son iniciadas desde el momento de la implantación.

Se desconoce la causa que origina la aparición de la preeclampsia, razón por la que esta patología se conoce como la enfermedad de las múltiples teorías, y si bien es cierto se han encontrado diversos factores que afectan la adecuada evolución del embarazo en esta enfermedad, hasta el día de hoy no existe ninguna teoría que explique de manera completa estas alteraciones.

Se acepta que una inadecuada placentación por hipoperfusión del lecho placentario, así como una mala adaptación inmune y un factor genético son responsables de una invasión anormal trofoblástica, por lo tanto, la isquemia placentaria y una alteración inmunológica podrían ser las teorías que mejor expliquen la serie de acontecimientos que se han descubierto como causantes de preeclampsia.

La implantación de manera normal se establece 7 a 11 días posteriores al pico máximo de la hormona luteinizante (LH). Como se sabe, la fecundación se lleva a cabo a nivel de la trompa de Falopio en la zona ampular, de aquí el embrión

se dirige hacia la cavidad uterina aproximadamente en el día 4 ó 5 post fecundación; en su etapa de blastocisto formado por una capa de células internas darán origen a todos los tejidos fetales y una capa externa que originará al trofoblasto.

Una vez en la cavidad uterina, se presenta la eclosión, proceso mediante el cual el embrión sale de la zona pelúcida y madura, entonces busca la zona más vascular que corresponde a la parte posterior y superior del útero para realizar la aposición en este lugar, donde una serie de condiciones deben estar presentes para que se lleve a cabo una adecuada implantación, ya que ésta tiene como objetivo establecer un intercambio de oxígeno y nutrientes entre el embrión y el útero para lo cual el endometrio debe expresar péptidos y proteínas necesarios para la recepción uterina, entonces se lleva a cabo la adhesión mediante la cual el sincitiotrofoblasto con sus características de adhesión, líticas e invasivas realiza el anclaje hacia el epitelio endometrial, penetrando la lámina basal y alcanzando las arterias uterinas espirales ricas en nutrientes y oxígeno, y con gran aporte sanguíneo por lo que se elimina la capa muscular y se sustituye por células trofoblásticas con el fin de que permanezca este aporte sanguíneo en cantidad y calidad durante toda la gestación. Para que se lleve a cabo el fenómeno de la implantación es importante que se presente la reacción decidua a nivel del endometrio, con lo que se liberan cantidades importantes de IL-2 la cual evita que el embrión sea visto como cuerpo extraño para la madre.¹⁵

Todo este proceso se presenta de manera normal en los embarazos, sin embargo conocemos en la actualidad que más del 60% de las concepciones terminan en pérdidas en las cuales se sabe que sí se presenta la fase de aposición pero no la de invasión trofoblástica.

Hoy en día, se considera que el origen de la preeclampsia es una invasión anormal del trofoblasto, conocida como la teoría de la isquemia placentaria. De manera normal el trofoblasto invade la parte decidua y miometrial de las arterias espirales en la semana 10 a 16 y 16 a 22 respectivamente, lo que permite la destrucción de la capa musculoesquelética de estas arterias y la desaparición de receptores vasopresores, neurógenos y humorales.¹⁹ Si no se realiza este cambio de células epiteliales a células trofoblásticas se presenta un aporte sanguíneo inadecuado hacia el embrión, ya que se condiciona un ambiente donde predomina la vasoconstricción con hipoxia del lecho placentario, donde el factor de necrosis tumoral se ha encontrado juega un papel importante así como la relación tromboxano-prostaciclina.

No se conoce con exactitud qué origina que el trofoblasto no realice una adecuada invasión, aquí es donde la teoría inmunológica juega un rol importante, ya que también se requiere un ambiente de adaptación inmunológica para evitar el rechazo al embrión.

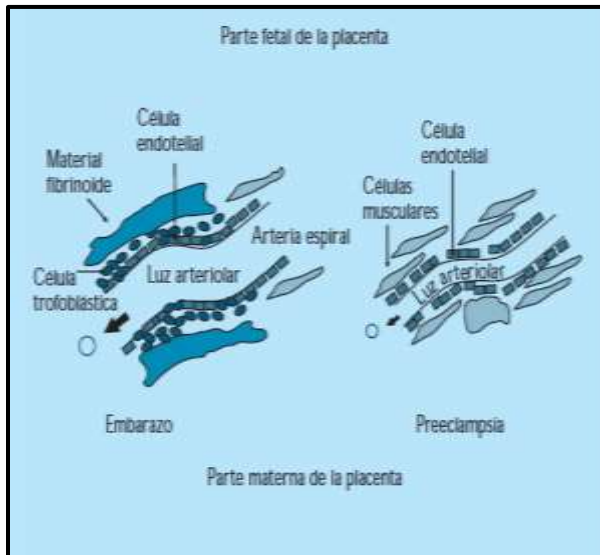


Figura 2. Invasión trofoblástica en el embarazo normal y en la preeclampsia.²⁸ Obsérvese la falla en la invasión de las células trofoblásticas al endotelio, el mantenimiento de las células lisas musculares de las arterias espirales y la disminución de la luz arterial y del flujo sanguíneo, en la preeclampsia.

Estudios importantes han señalado que la preeclampsia es más frecuente (hasta 8 veces más) en pacientes nulíparas, y que una vez que desarrollan preeclampsia generan adaptación inmunológica para evitar la recurrencia de la enfermedad en un embarazo posterior, sin embargo, esta adaptación puede perderse tras el cambio de pareja sexual o con el paso del tiempo, posterior a 10 años de periodo intergenésico, considerando a los antígenos paternos los responsables del daño vascular y de la activación de la cascada de la coagulación, ya que diversos estudios han comprobado que el tiempo de cohabitación previo al embarazo es inversamente proporcional al riesgo de presentar preeclampsia.

2.10. Hormona Gonadotropina Coriónica

La hCG es una hormona de peso molecular de 36 kDa, integrante de la familia de las glicoproteínas heterodiméricas hipofisiarias a la que también pertenecen la LH, FSH y TSH. Estas hormonas están constituidas por dos subunidades, una alfa y otra beta, presentan una gran homología estructural y mecanismos similares de acción. La cadena α , la cual es común a todas estas hormonas, está codificada por un gen ubicado en el cromosoma 6, consta de 92 aminoácidos, 5 puentes disulfuro, y dos sitios de unión "N" para oligosacáridos. La cadena β , la cual es distintiva en cada una de las hormonas de esta familia, se encuentra codificada por 6 genes localizados en el cromosoma 19, consta de 145 aminoácidos, 6 puentes disulfuro, 2 sitios de unión "N" para oligosacáridos, y 4 sitios de unión "O" para oligosacáridos. Los oligosacáridos presentes en los sitios de unión "N" son esenciales para un plegamiento funcional de la hormona (Figuras 3 y 4).

La hCG fue descubierta en 1920, las primeras mediciones se realizaron en ensayos basados en la determinación de su bioactividad, los cuales se reemplazaron en 1960 por sistemas basados en su inmunorreactividad. En la actualidad esta hormona no sólo juega un papel importante en el embarazo sino también como marcador tumoral. Existen múltiples formas moleculares de la hCG cuyas características estructurales más importantes se describen en la Tabla 1.⁷

Subunidad α , 92 aminoácidos	
1	ala-pro-asp-val-gln-asp-cys-pro-glu-cys-thr-leu-gln-glu-asp-pro-phe-phe-ser-gln-pro-gly-ala-pro-ile-leu-gln-cys-met-gly-
31	cys-cys-phe-ser-arg-ala-tyr-pro-thr-pro-leu-arg-ser-lys-lys-thr-met-leu-val-gln-lys-asn-val-thr-ser-glu-ser-thr-cys-cys-
61	val-ala-lys-ser-tyr-asn-arg-val-thr-val-met-gly-gly-phe-lys-val-glu-asn-his-thr-ala-cys-his-cys-ser-thr-cys-tyr-tyr-his-lys-ser
	78 92
Subunidad β , 145 aminoácidos	
1	ser-lys-glu-pro-leu-arg-pro-arg-cys-arg-pro-ile-asn-ala-thr-leu-ala-val-glu-lys-glu-gly-cys-pro-val-cys-ile-thr-val-asn-
31	thr-thr-ile-cys-ala-gly-tyr-cys-pro-thr-met-thr-arg-val-leu-gln-gly-val-leu-pro-ala-leu-pro-gln-val-val-cys-asn-tyr-arg-
61	asp-val-arg-phe-glu-ser-ile-arg-leu-pro-gly-cys-pro-arg-gly-val-asn-pro-val-val-ser-tyr-ala-val-ala-leu-ser-cys-gln-cys-
91	ala-leu-cys-arg-arg-ser-thr-thr-asp-cys-gly-gly-pro-lys-asp-his-pro-leu-thr-cys-asp-asp-pro-arg-phe-gln-asp-
118	ser-ser-ser-ser-lys-ala-pro-pro-pro-ser-leu-pro-ser-pro-ser-arg-leu-pro-gly-pro-ser-asp-thr-pro-ile-leu-pro-gln
121	127 132 138 145

Figura 3. Secuencia de aminoácidos de las cadenas α y β de la hormona gonadotropina coriónica humana. Los dígitos indican la posición de los residuos de aminoácidos, y las letras N y O indican la posición donde se unen los oligosacáridos. Tomado de *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009, 7:8 (<http://www.rbej.com/content/7/1/8>).

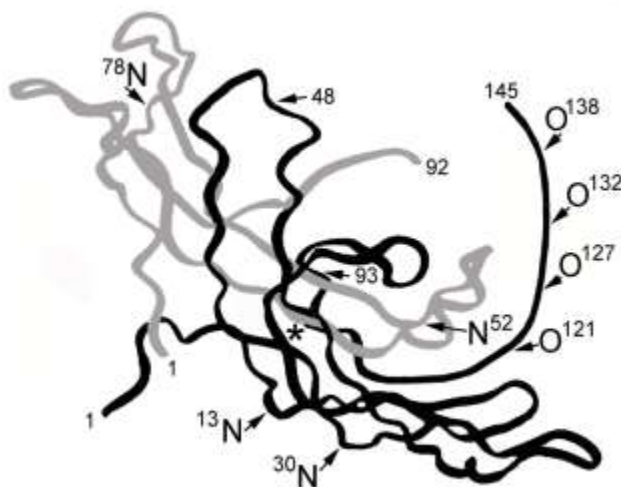


Figura 4. Estructura tridimensional de la hormona gonadotropina coriónica. Los sitios marcados como N y O son los sitios de unión para oligosacáridos. La cadena α se observa en color gris y la cadena β en color negro. Tomado de *Clinica Chimica Acta* 2012, 413:48–65.

La hCG es sintetizada por el tejido trofoblástico normal (en el embarazo) y patológico (en la mola hidatiforme y coriocarcinoma), por algunos tumores y en bajas concentraciones por la hipófisis. Las formas moleculares de la hormona varían cuali y cuantitativamente en las distintas situaciones clínicas. Durante el embarazo normal, la hCG comienza a aumentar en el suero entre los 7 y 11 días después de la ovulación, es decir 21 a 25 días desde la fecha de última menstruación; aumenta exponencialmente durante las primeras 5 semanas luego de la implantación y alcanza el valor máximo en las semanas 8 a 10 desde la FUM. Después de la semana 12 comienza a descender lentamente alcanzando niveles casi constantes desde la semana 20 hasta el término de la gestación. Luego del parto los valores de hCG comienzan a descender con una vida media de 24 a 32 horas y alcanzan valores de no embarazo alrededor del día 21 postparto.⁷ Sin embargo, los niveles séricos de hCG tienden a seguir aumentando en las gestaciones con preeclampsia, ello se debe a la deficiente implantación placentaria con necrosis focal del sincitiotrofoblasto, estimulándose la proliferación del citotrofoblasto que se transforma rápidamente en nuevo sincitiotrofoblasto. El aumento de hCG en la preeclampsia se debería a la secreción aumentada de esta hormona por el sincitiotrofoblasto recién formado y por el citotrofoblasto que se halla en gran actividad mitótica.⁵

Tabla 1. Características estructurales de las diferentes formas moleculares de la hCG.

Formas Moleculares de la hCG	Abreviaturas	Características Estructurales
hCG intacta PM 36.5 kD	hCGi	Compuesta por dos subunidades alfa y beta. Subunidad alfa: 92 aminoácidos, dos cadenas de oligosacáridos en los sitios de unión N, mono o biantenarios. Subunidad beta: 145 aminoácidos, 6 sitios de unión de hidratos de carbono (2 de unión "N" y 4 de unión "O"). Alta estabilidad. Máxima actividad biológica
Subunidad alfa libre PM 14 kD	hCGalfaL	92 aminoácidos, dos cadenas de oligosacáridos en los sitios de unión "N" mono o biantenarios. Común a LH, FSH, y TSH.
Subunidad beta libre PM 23 kD	hCGβL	145 aminoácidos, 6 sitios de unión de hidratos de carbono (2 de unión "N" y 4 de unión "O")
hCG hiperglicosilada PM 40 kD	H-hCG	35% de su PM en hidratos de carbono. En la subunidad beta predominan grandes residuos triantenarios de unión "N" y mayor contenido de hexasacaridos en uniones "O". La subunidad alfa contiene fucosa extra en las uniones "N".
hCG "nicked" PM 36 kD	hCGn	Forma parcialmente degradada de hCG cuya cadena beta tienen un "corte o nicking" en región del "Loop de Keutmann", sin pérdida de aminoácidos.
Subunidad beta libre "nicked" PM 23 kD	hCGβLn	Forma parcialmente degradada de la subunidad beta libre en hCG, que tiene un "corte o nicking" en región del "Loop de Keutmann", sin pérdida de aminoácidos.
hCG con pérdida de "βCTP" PM 29 kD	hCG (-βCTP)	Subunidad alfa: 92 aminoácidos. Subunidad beta: aminoácidos 92-122 (el determinante "βCTP" está todo o parcialmente perdido). Pierde uniones "O" de oligosacaridos. También presenta un corte o nicking en región del "Loop de Keutmann", sin pérdida de aminoácidos.
Fragmento beta core PM 9.5 kD	βfc	Subunidad beta degradada, formado por 2 péptidos (B6-40 y B55-92) unidos por unión disulfuro. Forma relacionada a hCG mayoritaria en orina.

Capítulo 3

METODOLOGÍA

3.1. Tipo de Estudio

Estudio clínico, exploratorio, analítico, comparativo de más de dos grupos independientes, que emplea casos incidentes.

3.2. Universo de Estudio

La población para el estudio comprendió todas las gestantes que cursaron el tercer trimestre de gestación (a partir de la semana 27), corroborado por FUM tipo I o ultrasonido del primer trimestre, que acudieron para su atención al Servicio de Admisión, en guardias C, del Hospital Materno Infantil de Mexicali, entre septiembre de 2012 y mayo de 2014.

3.3. Selección de la Muestra

3.3.1. Grupos de estudio

Se consideraron potencialmente elegibles a todas las gestantes que cursaron el tercer trimestre de gestación (a partir de la semana 27), corroborado por FUM tipo I o ultrasonido del primer trimestre, que acudieron al Servicio de Admisión en guardias C, del Hospital Materno Infantil de Mexicali, entre Septiembre de 2012 y mayo de 2014, con enfermedad hipertensiva del embarazo a clasificar, y sin co-morbilidad asociada (como diabetes, enfermedad renal previa, hipertensión arterial crónica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, lupus eritematoso sistémico).

3.3.2. Grupo control

Se consideraron potencialmente elegibles a todas las gestantes que cursaron el tercer trimestre de gestación (a partir de la semana 27), corroborado por FUM tipo I o ultrasonido del primer trimestre, que acudieron al Servicio de Admisión en guardias C, del Hospital Materno Infantil de Mexicali, entre Septiembre de 2012 y mayo de 2014, normotensas y sin co-morbilidad asociada (como diabetes, enfermedad renal previa, hipertensión arterial crónica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, lupus eritematoso sistémico).

3.4. Método de muestreo

Muestreo de casos no consecutivos, seleccionados al azar en guardias C.

3.5. Tamaño de la muestra

El tamaño muestral se calculó tomando en cuenta lo siguiente:

- 1) La hipótesis del estudio es bidireccional (sólo busca diferencias entre los grupos, no señala que la diferencia sea mayor en uno de los grupos estudiados).
- 2) Un nivel de alfa de 0.05, beta de 0.10 (esto es un margen de error alfa de 5% y error beta de 10%), un poder de 90% (esto es $1 - \beta = 0.90$) para determinar el valor de K ($Z_{\alpha} - Z_{\beta}$)².
- 3) La diferencia de medias clínicamente importantes, que se espera encontrar o que se desea detectar con nuestro estudio ($\mu_1 - \mu_2$)².

- 4) La desviación estándar esperada en cada grupo.

Con estos datos se obtuvo un tamaño muestral de 11 pacientes por grupo (44 pacientes en total).

3.6. Instrumento para la Recolección de Datos

Se estructuró un formato para la recolección de datos (ver anexo A).

3.7. Criterios de Selección

3.7.1. Criterios de Inclusión

- a) Pacientes embarazadas que cursen el tercer trimestre de gestación, a partir de la semana 27.
- b) Sin co-morbilidad asociada (diabetes, enfermedad renal previa, hipertensión arterial crónica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, lupus eritematoso sistémico, y otras patologías).
- c) Embarazo único.
- d) Firma de consentimiento informado.
- e) Para el grupo de casos, tener el diagnóstico de preeclampsia (severa o leve) o hipertensión gestacional.

3.7.2. Criterios de No Inclusión

- a) Mujeres que no cursen con embarazo del tercer trimestre.
- b) Embarazo múltiple.

- c) Co-morbilidad asociada (diabetes, enfermedad renal previa, hipertensión arterial crónica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, lupus eritematoso sistémico, y otras patologías).
- d) Embarazadas que no acepten participar en el estudio.

3.7.3. Criterios de Eliminación

- a) Pacientes que lleven a cabo la finalización del embarazo en otra unidad de atención.
- b) Recién nacido con anomalías cromosómicas, principalmente síndrome de Down o malformaciones congénitas.
- c) Final de la gestación con óbito/mortinato.

3.8. Descripción de las Variables Dependientes

3.8.1. Hipertensión gestacional

Definición conceptual: enfermedad caracterizada por un incremento en las cifras de tensión arterial a partir de la semana 20 de gestación, sin proteinuria significativa.

Definición operacional: se realizó el diagnóstico con base en los **criterios establecidos por la ACOG para enfermedad asociada al embarazo**.¹

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: presente - ausente

3.8.2. Preeclampsia severa

Definición conceptual: complicación del embarazo que ocurre después de la semana 20 o en los primeros 14 días del puerperio, caracterizada por hipertensión y proteinuria, con la presencia de al menos un **criterio de severidad, de acuerdo con la ACOG.**¹

Definición operacional: diagnóstico reportado en el expediente de la paciente corroborado **con base en los criterios de la ACOG.**¹

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: presente – ausente.

3.8.3. Preeclampsia leve

Definición conceptual: complicación del embarazo que ocurre después de la semana 20 o en los primeros 14 días del puerperio, caracterizada por hipertensión y proteinuria significativa del embarazo.

Definición operacional: diagnóstico reportado en el expediente de la paciente corroborado **con base en los criterios de la ACOG.**¹

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: presente – ausente.

3.9. Descripción de las Variables Independientes

3.9.1. Nivel sérico de β -hCG

Definición conceptual: hormona sintetizada por el tejido trofoblástico, normal y patológico, y encargada del mantenimiento del cuerpo lúteo en las fases iniciales de la gestación.

Definición operacional: se cuantificarán los niveles séricos de β -hCG mediante un ensayo inmunoenzimométrico de tipo comercial y siguiendo las instrucciones del fabricante.

Tipo de variable: escalar continua.

Nivel de medición: medición de intervalo.

3.10. Procedimientos

La edad gestacional se calculó a partir del primer día del último periodo menstrual con FUM tipo I o confiable y/o corroborado con ultrasonido del primer trimestre.

Las embarazadas que fueron incluidas en el estudio como casos, se dividieron en tres grupos: preeclámpticas severas, preeclámpticas leves e hipertensas gestacionales, según los criterios establecidos por la ACOG.¹

El diagnóstico de hipertensión gestacional se realizó en pacientes previamente normotensas, que presentaron cifras tensionales $\geq 140/90$ mmHg a partir de la semana 20 de gestación, medidas por lo menos en dos ocasiones con 6 horas de diferencia entre cada una, sin proteinuria significativa del embarazo.

Los criterios para el diagnóstico de preeclampsia fueron los siguientes: tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg medida en dos ocasiones con una diferencia de 6 horas entre ellas, y proteinuria significativa del embarazo. La preeclampsia se clasificó como severa o leve, de acuerdo con los criterios de la ACOG,¹ los cuales consideran el diagnóstico de preeclampsia leve cuando están presentes los criterios previamente mencionados. Se estableció el diagnóstico de preeclampsia severa con la presencia de uno o más de los siguientes criterios: tensión arterial $>160/110$ mmHg en dos mediciones con diferencia de 6 horas entre ellas, proteinuria de 5 g o más en orina de 24 horas o más de 3 cruces en la tira reactiva en dos muestras de orina colectadas con 4 horas de diferencia entre cada una, sin proceso infeccioso agregado; oliguria menor de 500 mL en 24 horas, alteraciones visuales, edema pulmonar, epigastralgia o hepatalgia, elevaciones séricas de las transaminasas, trombocitopenia y restricción del crecimiento intrauterino.¹

El grupo control se conformó con embarazadas que presentaron una tensión arterial normal: tensión sistólica <139 mmHg y tensión diastólica <89 mmHg; con embarazo normal.

También se recabaron los siguientes datos de la paciente: edad, edad gestacional, peso, talla, e IMC; con respecto al neonato se obtuvo la siguiente información: apgar, capurro, peso, vía de resolución y sexo.

Una vez firmado el consentimiento informado (anexo B), se colectaron muestras de sangre y orina en todas las gestantes incluidas en el estudio, para la medición cuantitativa de β -hCG, glucosa sérica, y perfil toxémico completo (creatinina sérica, bilirrubina total, directa e indirecta; cuenta de plaquetas, TGO, TGP, LDH, ácido úrico y proteinuria).

3.11. Análisis de Resultados

Se compararon las medias de los valores de la concentración sérica de β -hCG de las pacientes con preeclampsia severa con los de las pacientes con preeclampsia leves, hipertensión gestacional y embarazadas normotensas usando ANOVA de una vía para cuatro muestras independientes y la prueba de Tukey para la búsqueda de diferencias entre grupos; se compararon las medias de las variables antropométricas y clínicas a través de la prueba t de Student para muestras independientes, en ambos análisis se estableció un nivel de significancia de $P < 0.05$; y se realizó un análisis de curvas ROC para determinar la sensibilidad y especificidad del punto de corte para diferenciar entre PS y PL.

3.12. Aspectos Éticos, Normativos y de Seguridad

El presente estudio se desarrolló, hasta su conclusión, en apego a las disposiciones legales de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres

humanos; a la legislación aplicable en materia de protección al ambiente como la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo; y de conformidad con los principios éticos emanados de la décimo octava Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en 1964 y sus respectivas modificaciones hechas por dicha asamblea, referente a la investigación médica en seres humano. Asimismo, se respetaron los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

Se explicó a cada paciente la naturaleza del estudio, su objetivo, procedimientos involucrados, duración esperada, riesgos potenciales y beneficios derivados, y cualquier molestia que acarree. A cada participante se le informó que la participación en el estudio sería voluntaria, por lo que no se realizaría pago alguno como compensación por su participación en la investigación, que podía abandonarlo en cualquier momento y que el retiro del consentimiento no afectará su tratamiento médico posterior, ni la relación con su médico tratante.

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, será obligada la obtención de un consentimiento bajo información por escrito de cada participante en el estudio. Para tal efecto, el documento

mencionado (anexo B) fue firmado por el participante y por el investigador responsable del estudio.

Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas todas las participantes en el estudio fueron identificadas únicamente mediante iniciales y número en la base de datos. Los expedientes que se generaron a partir de esta investigación y los resultados de laboratorio estarán disponibles sólo para los investigadores principales y, con las restricciones de ley, para los participantes. Dichos expedientes se mantendrán en custodia en el lugar donde se desarrolló la investigación y hasta por 5 años contados a partir de la finalización del estudio.

El presente proyecto se sometió a consideración del Comité de Ética e Investigación del Hospital General de Mexicali de ISESALUD, asignándosele el número de seguimiento 02-01-HGMXL/GO-2013-11-20-49.

Capítulo 4

RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

4.1. RESULTADOS

Se incluyeron 145 gestantes que cursaban en el tercer trimestre de gestación, corroborado por FUM tipo I o ultrasonido del primer trimestre, que acudieron a su atención al Servicio de Admisión, en guardias C, del Hospital Materno Infantil de la ciudad de Mexicali, Baja California, entre septiembre de 2012 y mayo de 2014, y que cumplieron con los criterios de inclusión. De estas 145 pacientes, 47 fueron clasificadas como hipertensas gestacionales (HG), 36 conformaron el grupo control (GC), y 61 fueron diagnosticadas como preeclámpticas, de las cuales 33 resultaron con preeclampsia severa (PS) y 29 con preeclampsia leve (PL), esto último se estableció con base en los criterios de la ACOG para la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo¹.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los grupos participantes en el estudio. Los valores representan la media $\pm$ la desviación estándar (DE).

Características	Grupo Control	Grupo con HG	Grupo con PL	Grupo con PS
Edad (años)	21.69 $\pm$ 5.04	23.06 $\pm$ 5.69	21.31 $\pm$ 5.60	21.70 $\pm$ 6.24
Gestas	1.56 $\pm$ 0.73	1.98 $\pm$ 1.33	1.55 $\pm$ 1.09	1.58 $\pm$ 1.09
IMC (kg/m ²)	28.38 $\pm$ 4.95	34.11 $\pm$ 6.48	32.76 $\pm$ 4.71	30.25 $\pm$ 4.89
SDG	39.39 $\pm$ 1.30	38.97 $\pm$ 1.66	39.13 $\pm$ 2.00	36.26 $\pm$ 3.23
TAS (mmHg)	112.14 $\pm$ 14.45	141.06 $\pm$ 11.27	144.72 $\pm$ 14.27	156.67 $\pm$ 17.97
TAD (mmHg)	69.94 $\pm$ 12.91	95.60 $\pm$ 6.39	94.62 $\pm$ 7.33	108.24 $\pm$ 9.64
TAM (mmHg)	84.01 $\pm$ 12.70	110.75 $\pm$ 6.91	111.32 $\pm$ 8.77	124.38 $\pm$ 11.09
β -HGC (mUI/mL)	17,868.98 $\pm$ 13,492.27	18,570.13 $\pm$ 13,654.65	31,872.47 $\pm$ 3,029.61	69,886.99 $\pm$ 49,267.28

IMC = Índice de Masa Corporal, SDG = Semanas de Gestación, TAS = Tensión Arterial Sistólica, TAD = Tensión Arterial Diastólica, TAM = Tensión Arterial Media.

La Tabla 2 muestra algunas características demográficas y clínicas (media $\pm$ DE) tanto del grupo control como del grupo de pacientes con HG, PL, y PS; mientras que la Tabla 3 muestra las características del producto de las pacientes que conformaron los diferentes grupos de estudio.

Tabla 3. Características del producto de las pacientes que conformaron los diferentes grupos de estudio.

Características	Grupo Control	Grupo con HG	Grupo con PL	Grupo con PS
N	36	47	29	33
Sexo (F/M)	20/16	20/27	17/12	18/15
Peso (g)	3,171.21 $\pm$ 523.11	3,355.62 $\pm$ 493.54	3,303.45 $\pm$ 761.67	2,517.27 $\pm$ 801.29
Apgar	9.12 $\pm$ 0.33	9.04 $\pm$ 0.42	9.07 $\pm$ 0.75	9.06 $\pm$ 0.56
Capurro	39.49 $\pm$ 1.28	39.34 $\pm$ 1.32	39.21 $\pm$ 1.37	37.63 $\pm$ 3.35

N = Número de pacientes. Los valores representan la media $\pm$ la desviación estándar.

Las variables de la Tabla 2 y el peso del producto fueron comparados mediante la prueba t de Studet para grupos independientes, a través del programa VassarStats, obteniéndose los resultados que se muestran en la Tabla 4. Como se observa en dicha tabla no se encontró diferencia significativa en cuanto a las edades de los grupos estudiados, lo que implica que éstos quedaron homogéneos en cuanto a esta característica. El rango de edad en las pacientes con preeclampsia, tanto severa como leve, fue de 15 a 38 años con una media de 21.52 $\pm$ 5.91 años; mientras que para los controles el rango de edad fue de 15 a 37 años con una media de 21.69 $\pm$ 5.04 años.

Tabla 4. Análisis comparativo de las características demográficas y clínicas entre PS con GC, HG y PL. Se muestra la significancia estadística (valor de P, t de Student) resultante de la comparación de las características demográficas y clínicas del grupo de pacientes con preeclampsia severa con el resto de los grupos incluidos en el estudio.

Característica	PS vs GC	PS vs HG	PS vs PL
Edad (años)	0.99	0.31	0.79
Gestas	0.46	0.07	0.46
IMC (kg/m ²)	0.065	0.0033	0.024
SDG	<0.0001	<0.0001	<0.0001
TAS (mmHg)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
TAD (mmHg)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
TAM (mmHg)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
PP (g)	0.0001	<0.0001	0.0001

IMC = Índice de Masa Corporal, SDG = Semanas de Gestación, TAS = Tensión Arterial Sistólica, TAD = Tensión Arterial Diastólica, TAM = Tensión Arterial Media, PP = Peso del Producto.

El IMC resultó significativamente diferente al comparar el grupo de pacientes con PS con los grupos de PL e HG (P=0.024 y P=0.0033, respectivamente), pero al compararlo con el grupo control no se obtuvo una diferencia significativa aunque se observa una tendencia hacia la significancia (P=0.065).

En relación con la tensión arterial, el grupo de pacientes con preeclampsia severa mostró una diferencia significativa (P<0.0001) con las pacientes del GC, con PL y con HG, tanto en la TAS y TAD como en la TAM. De hecho, únicamente el grupo con PL e HG no mostraron diferencia significativa entre sí en cuanto a la TAD, TAS y TAM (P=0.27, P=0.10 y P=0.37, respectivamente).

Con respecto al peso del producto y como era de esperarse, se obtuvo una diferencia significativa ($P \leq 0.0001$) al comparar esta variable entre el grupo de pacientes con preeclampsia severa con cada uno de los otros tres grupos (Tabla 4). Sin embargo esta diferencia no se observó al comparar entre sí a los grupos de pacientes con hipertensión gestacional, preeclampsia leve y grupo control ($P > 0.05$).

Para el análisis de los niveles séricos de β -HGC se utilizó el programa VassarStats, mediante ANOVA de una vía para cuatro muestras independientes y la aplicación de la prueba de Tukey para la búsqueda de diferencias entre grupos. La media de las concentraciones séricas de β -hCG en las gestantes con preeclampsia severa ($69,886.99 \pm 49,267.28$ mUI/mL) fue significativamente más elevada en relación con los niveles que presentaron el grupo control ($17,868.98 \pm 13,492.27$ mUI/mL, $P < 0.01$), el grupo de hipertensas gestacionales ($18,570.13 \pm 13,654.65$ mUI/mL, $P < 0.01$) y el grupo de gestantes con preeclampsia leve ($31,872.47 \pm 23,029.61$, $P < 0.01$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de hipertensas gestacionales y gestantes con preeclampsia leve, con respecto al grupo control. Tablas 2 y 5.

Tabla 5. Significancia estadística en los niveles de β -hCG entre los grupos estudiados. Se muestran la significancia estadística (valor de P) que resultó al comparar los niveles séricos de β -hCG entre cada uno de los grupos, mediante ANOVA de una vía para cuatro muestras independientes, y la prueba de Tukey para la búsqueda de diferencias entre grupos.

	Grupo de PS	Grupo de PL	Grupo de HG	Grupo Control
Grupo de PS		P<0.01	P<0.01	P<0.01
Grupo de PL	P<0.01		P>0.05	P>0.05
Grupo de HG	P<0.01	P>0.05		P>0.05
Grupo Control	P<0.01	P>0.05	P>0.05	

PS = Preeclampsia Severa, PL = Preeclampsia Leve, HG = Hipertensas Gestacionales.

Con la finalidad de determinar la concentración sérica de β -hCG que sea útil como punto de corte para diferenciar entre preeclampsia severa y preeclampsia leve, y mediante el paquete estadístico SPSS, se elaboró un análisis con base en una curva ROC (acrónimo de Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor), la cual mostró un área bajo la curva (AUC) de 0.797, con un intervalo de confianza 95% (IC 95%) de 0.685-0.910 (Figura 5), a partir de la cual y a través del Índice de Youden (IY), se estableció para el presente estudio que con un punto de corte de 42,648.50 mUI/mL se tiene una sensibilidad y especificidad del 75% para la cuantificación sérica de β -hCG, como prueba diagnóstica para diferenciar entre preeclampsia severa y leve.

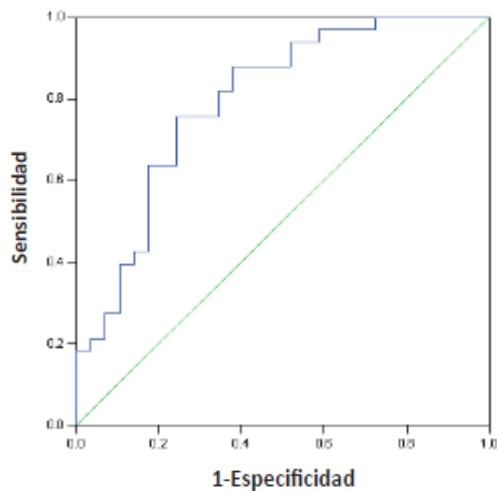


Figura 5. Curva ROC para el análisis entre pacientes con preeclampsia severa y preeclampsia leve. AUC=0.797, IC 95%=0.685-0.910, punto de corte con el mayor IY=42,648.50 mUI/mL.

Se realizó este mismo tipo de análisis en busca de un punto de corte que permita discriminar entre pacientes con preeclampsia (sin diferenciar entre severa y leve) y pacientes hipertensas gestacionales o controles (Figura 6). Se obtuvo un AUC de 0.819, con un IC 95% de 0.748-0.891, y un punto de corte de 24,617.80 mUI/mL con 77% de sensibilidad y 79% de especificidad.

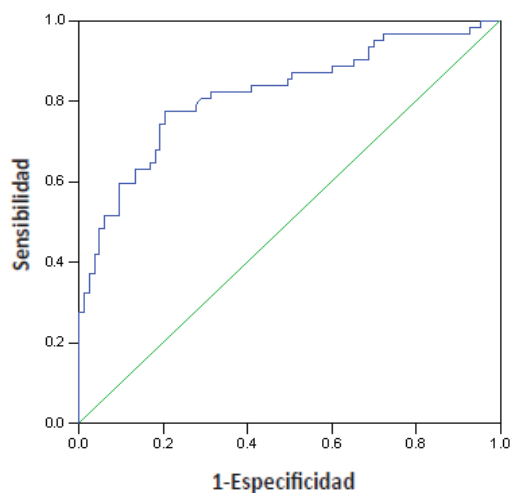


Figura 6. Curva ROC para el análisis entre pacientes con preeclampsia y pacientes normotensas e hipertensas gestacionales. AUC=0.819, IC 95%=0.748-0.891, punto de corte con el mayor IY=24,617.80 mUI/mL.

4.2. DISCUSIÓN

Hoy en día conocemos que la preeclampsia se origina por una inadecuada invasión trofoblástica, sin lograr realizar el cambio de las células epiteliales a células trofoblásticas de las arterias uterinas espirales, con lo cual se produce una inadecuada aportación de oxígeno hacia el embrión condicionando un ambiente donde predomina la vasoconstricción con una hipoxia del lecho placentario, esa deficiente implantación con necrosis focal del sincitiotrofoblasto, estimula la proliferación del citotrofoblasto que se transforma rápidamente en nuevo sincitiotrofoblasto, lo cual generaría un incremento de la secreción de la β -hCG.^{28,36} Es por ello que niveles séricos elevados de hCG se han relacionado también con todas las patologías donde el factor inicial y principal se deba a una vasoconstricción como es el caso de la restricción del crecimiento intrauterino.

Analizar los niveles de β -hCG en los diferentes estados hipertensivos del embarazo y relacionarlos con preeclampsia severa no es algo nuevo, estudios realizados desde 1939 han demostrado estos niveles séricos de β -hCG en pacientes con preeclampsia, principalmente como predicción de esta patología, así lo demostraron Kabukçu A. y cols.⁸ condujeron un estudio en 610 pacientes embarazadas durante el segundo trimestre (semana 15 a la 20) en el que reportaron niveles séricos elevados de β -hCG relacionados con un incremento en el riesgo de desarrollar preeclampsia, y en el que el 8.6% (81 pacientes)

desarrolló preeclampsia. En nuestro país Roiz-Hernández J. y cols.³³ realizó un estudio prospectivo, en el que incluyó 784 mujeres embarazadas durante el segundo trimestre (semana 16 a la 21), en el que cuantificaron los niveles séricos de β -hCG y encontraron una sensibilidad y especificidad del 88.5% y 92% para la predicción de preeclampsia en primigestas, así como una sensibilidad y especificidad del 100% y 85.6% para multigestas. Brajenović-Milić B. y cols.⁹ en un estudio de cohorte realizado en 2,110 mujeres no fumadoras encontraron un incremento en la incidencia de preeclampsia en pacientes que mostraban niveles elevados de β -hCG. Todos estos estudios concuerdan en que los niveles elevados de β -hCG durante el segundo trimestre predicen el riesgo de preeclampsia.

El presente estudio es el primero que se desarrolla en una población de gestantes mestizas del Noroeste de México y el primero que incluye como grupos de estudio a gestantes durante el tercer trimestre con PS, PL, e HG, con la finalidad de estudiar la utilidad de la cuantificación sérica de β -hCG, como criterio para discriminar entre preeclampsia severa y leve.

En nuestro estudio se demostró una diferencia estadísticamente significativa en los niveles séricos de β -hCG durante el tercer trimestre de gestación entre pacientes con preeclampsia severa versus pacientes con preeclampsia leve, hipertensión gestacional y gestantes normotensas. Aunque los niveles de β -hCG en las pacientes con preeclampsia severa fueron mayormente elevados,

existe claramente una amplia dispersión en los niveles de β -hCG en estos resultados, ya que se obtuvo un rango de 16,028.34 a 226,609.76 mUI/mL en las pacientes con preeclampsia y de 1,804.90 a 47,430.00 mUI/mL en gestantes normotensas. Esta amplitud en el rango de las concentraciones séricas de β -hCG coincide con lo reportado por Yousefnejad K. y Moslemizadeh N.³⁴, Basirat Z. y cols.¹⁰, y Gurbuz A. y cols.³⁶

En relación con el rango tan amplio en las concentraciones de β -hCG que presentan las pacientes con preeclampsia severa, éste pudiera estar influenciado por la edad gestacional de presentación de la preeclampsia (temprana o tardía), y el desarrollo o predisposición para presentar síndrome de Hellp. Por otro lado, y con base en el seguimiento de las pacientes hasta la finalización de su embarazo, varias de las gestantes incluidas en nuestro estudio fueron catalogadas como hipertensas gestacionales y preeclámpticas leves, que presentaron concentraciones de β -hCG muy elevadas, desarrollaron de manera posterior preeclampsia severa. Con base en lo anterior, consideramos necesario realizar un estudio observacional prospectivo, con cuantificaciones séricas seriadas de β -hCG, para determinar el valor de ésta al momento de la aparición de la preeclampsia, y dar seguimiento a estos niveles hasta la finalización del embarazo.

Los resultados que se obtuvieron en el presente trabajo demuestran que los niveles de β -hCG persisten elevados durante el tercer trimestre de gestación en

las pacientes que cursan con preeclampsia, por lo que no solo podría considerarse que este nivel puede ser utilizado como prueba diagnóstica de esta patología sino como un criterio de severidad.

Al respecto, Basirat Z. y cols.¹⁰ publicaron un estudio de casos y controles que incluyó 40 pacientes preeclámplicas y 40 pacientes embarazadas normotensas que cursaban con embarazo de 38 a 40 semanas de gestación, en las cuales realizaron mediciones séricas de β -hCG encontrando niveles más elevados en pacientes con preeclampsia, sin embargo y a diferencia de nuestra investigación, únicamente incluyeron en su estudio seis pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa, en las que obtuvieron niveles séricos de β -hCG de $84,312 \pm 9,257$ IU/L. Yousefnejad K. y Moslemizadeh N.³⁴ realizaron un estudio que incluyó 66 pacientes con diagnóstico de preeclampsia y 66 controles que cursaban embarazo de la semana 31 a 40, a diferencia de nuestro estudio en el que se incluyeron gestantes de la semana 27 en adelante, así como hipertensas gestacionales. De estas 66 pacientes, el 53% (35 pacientes) correspondieron a preeclampsia leve y 46% (31 pacientes) a preeclampsia severa, en las cuales se analizaron los niveles de β -hCG para el diagnóstico de preeclampsia encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre las gestantes con preeclampsia severa ($41,275.6 \pm 32,807.1$ mIU/ml) y los controles y pacientes con preeclampsia leve, sin embargo no se encontró diferencia entre los controles y las pacientes con preeclampsia leve. Estos hallazgos concuerdan con lo encontrado en nuestro estudio, con la

diferencia de que en nuestro trabajo se incluyeron pacientes con hipertensión gestacional cuyos niveles séricos de β -hCG mostraron una diferencia estadísticamente significativa al compararlos con el grupo de pacientes con preeclampsia severa, pero no al compararlas con las pacientes con preeclampsia leve y gestantes normotensas.

Gökdeniz R. y cols.³⁵ incluyeron a 50 pacientes con preeclampsia en el tercer trimestre las cuales fueron comparadas con 50 pacientes normotensas encontrando niveles séricos de β -hCG más elevados en el grupo de pacientes con preeclampsia. De las pacientes con diagnóstico de preeclampsia, 20 fueron catalogadas como severas y presentaron un nivel sérico promedio de β -hCG de $19,793.40 \pm 950$ mIU/mL. Este valor, aunque con poca dispersión, contrasta marcadamente con el resultado de nuestro estudio para pacientes con preeclampsia severa, en el que obtuvimos una media en los niveles de β -hCG de $69,886.99 \pm 49,267.28$ mUI/mL.

Con la finalidad de determinar la concentración sérica de β -hCG que sea útil como punto de corte para diferenciar entre preeclampsia severa y preeclampsia leve, se elaboró un análisis con base en una curva ROC, a partir de la cual se encontró que con un punto de corte de 42,648.50 mUI/mL se tiene una sensibilidad y especificidad del 75% para la β -hCG como prueba diagnóstica para diferenciar entre preeclampsia severa y leve; mientras que para diferenciar entre preeclampsia (tanto severa como leve) y gestantes normotensas e

hipertensas gestacionales, se estableció un punto de corte de 24,617.80 mUI/mL con 77% de sensibilidad y 79% de especificidad. Estos datos contrastan con los reportados por Yousefnejad K. y Moslemizadeh N.³⁴, quienes reportaron un punto de corte de 25,664 mUI/mL con una sensibilidad y especificidad del 68 y 66% respectivamente, para discriminar entre preeclampsia severa y leve; mientras que para diferenciar entre preeclampsia y gestantes normotensas saludables, encontraron un punto de corte de 20,153 mUI/mL con una sensibilidad y especificidad del 68% y 63% respectivamente.

4.3. CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio muestran que para una población mestiza del Noroeste de México, existe una diferencia significativa en los niveles séricos de β -hCG en las gestantes con preeclampsia severa en relación con las hipertensas gestacionales, gestantes normotensas y gestantes con preeclampsia leve. Al comparar estos tres últimos grupos de pacientes entre sí no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles de β -hCG. Se estableció un punto de corte de 42,648.50 mUI/mL para diferenciar entre preeclampsia severa y leves, el cual mostró una sensibilidad y especificidad del 75%, es decir, la prueba es útil para clasificar adecuadamente a 3 pacientes de 4, en quienes se sospeche preeclampsia severa o leve.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOG. Practice Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002.
2. Vargas VM, Acosta G, Moreno MA. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. Rev Chil Obstet Ginecol. 2012; 77:471-476.
3. Observatorio de Mortalidad Materna en México. <http://www.omm.org.mx/>
4. Consejo de Salubridad General. Guía de Práctica Clínica: Atención Integral de Preeclampsia en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. 2008.
5. Castagnini LA, Manrique C, Mere JF, García-Hiarles. Determinación de los niveles séricos de β -hCG como predictor de preeclampsia. Rev Per Ginecol Obstet. 2004; 50:19-23.
6. Meena D, Parul G, Manju V, Ghosh UK, Anudita B. Role of second trimester maternal serum markers as predictor of preeclampsia. J Obstet Gynecol India. 2011; 61:38-41.
7. Saavedra MS, Filgueira EE, Pessacq MT, Schweizer JR, Calcagno ML, Fenili CA. Formas moleculares de gonadotropina coriónica humana (hGC). Impacto en su medición. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2004; 41:27-45.
8. Kabukçu A, Önderoğlu SL, Laleli Y, Durukan A. Women with a elevated second trimester human chorionic gonadotropin level are at increased risk for preeclampsia. Turk J Med. 1998; 28:273-276.
9. Brajenović-Milić B, Tislarić D, Zuvic-Butorac M, Bacić J, Petrović O, Ristić S, Mimica M, Kapović M. Elevated second-trimester free beta-hCG as an isolated finding and pregnancy outcomes. Fetal Diagnosis and Therapy. 2004; 19: 483-487.
10. Basirat Z, Barat S, Hajiahmadi M. Serum beta human chorionic gonadotropin levels and preeclampsia. Saudi Med. 2006; 27:1001-1004.
11. Choudhury KM, Das M, Ghosh S, Bhattacharya D, Ghosh TK. Value of serum β -hCG in pathogenesis of pre-eclampsia. J Clin Gynecol Obstet. 2012; 1:71-75.
12. Serrano NC, Páez MC, Martínez MP, Casas JP, Gil L, Navarro A. Bases Genéticas y moleculares de la preeclampsia. MEDUNAB. 2002; 5:185-194.

13. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006; 367:1066-1074.
14. Irgens H, Reisaeter L, Irgens I, Lie R. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort. *Brit Med J*. 2001; 323:1213-1217.
15. Padro A, Pagés G, Rosales JC. (2006). Implantación embrionaria. En Pagés G y Aller J (Editores), *Infertilidad. Fisiología, Diagnóstico y Tratamiento*. (pp. 91-105). Bogotá, Colombia.
16. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. Evaluación estratégica sobre mortalidad materna en México. 2010: Características sociodemográficas que obstaculizan a las mujeres embarazadas su acceso efectivo a instituciones de salud. México, D.F.: CONEVAL, 2012.
17. Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas. La mortalidad materna indígena y su prevención. México, D.F.: Abril de 2010.
18. Malvino E. Breve historia de la preeclampsia-eclampsia. *Obstetricia Crítica*. [documento en internet]. 2008: Disponible en http://www.obstetriciacritica.com.ar/doc/Historia_Preeclampsia.pdf
19. American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG). Hypertension in Pregnancy. Washington, D.C., 2013.
20. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183:S1-S22.
21. Galán Morillo M, Campos Moraes Amato M, Pérez Cendon Filha S. Efectos del tabaquismo sobre la presión arterial de 24hr - evaluación mediante monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA). *Rev Cubana Med* [revista en la internet]. 2004; 43(5-6): Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232004000500009&lng=es
22. Pardell Alenta H, Armario García P, Hernández del Rey R. Tabaco, presión arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertensión*. 2003; 20:226-233.

23. Valenzuela A. El café y sus efectos en la salud cardiovascular y en la salud materna. *Rev Chil Nutr.* 2010; 37:514-523.
24. Cruz Hernández J, Hernández García P, Yanes Quesada M, Isla Valdés A. Factores de riesgo en Preeclampsia: Enfoque Inmunoendocrino. Parte 1. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2007; 23(4): Disponible en http://imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=48923&id_seccion=800&id_ejemplar=4957&id_revista=69
25. Morgan-Ortiz F, Calderón-Lara SA, Martínez-Félix JI, González-Beltrán A, Quevedo-Castro E. Factores de riesgo asociados con preeclampsia: estudio de casos y controles. *Ginecol Obstet Méx.* 2010. 78:153-159.
26. González-Moreno J, Juárez-López JS, Rodríguez-Sánchez JL. Obesidad y Embarazo. *Rev Méd MD.* 2013; 4:269-275.
27. Duarte Mote J, Díaz Meza S, Rubio Gutiérrez J, Lee Eng Castro VE, Fernández Policarpio LY, Castro Bravo J, Ramos Reyes EM. Preeclampsia y disfunción endotelial. Bases fisiopatológicas. *Med Int Mex.* 2006; 22:220-230.
28. Pacheco J. Preeclampsia/eclampsia: Reto para el ginecoobstetra. *Acta Med Per.* 2006; 23:100-111.
29. Yegüez Marín FA, Castejón OC. Etiopatogenia de la preeclampsia. *Gac Med Caracas.* 2007; 115:273-281.
30. Steier JA, Ulstein M, Myking OL. Human chorionic gonadotropin and testosterone in normal and preeclamptic pregnancies in relation to fetal sex. *Obstet Gynecol.* 2002; 100: 552-556.
31. Pacora-Portella P, El origen de la preeclampsia y la eclampsia: La placentación. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2006; 52: 202-212.
32. Reyna-Villasmil E, Briseño-Pérez C, Santos-Bolívar J. Alteración de la placentación profunda en la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2012; 72:269-276.
33. Roiz-Hernández J, Cabello-Martínez J de J, Fernández-Mejía M. Human chorionic gonadotropin levels between 16 and 21 weeks of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 2006; 92:101-105.
34. Yousefnejad K, Moslemizadeh N. Serum β -hCG Levels in Diagnosis and Management of Preeclampsia. *J Med Sci.* 2008; 8:722-727.

35. Gökdeniz R, Ariguloğlu E, Bazoğlu N, Balat Ö. Elevated Serum β -hCG levels in Severe Preeclampsia. Turk J Med Sci. 2000; 30:43-45.
36. Gurbuz A, Karateke A, Mengülluoğlu M, Gedikbasi A, Ozturkmen M, Kabaca C, Sahinoglu Z. Can serum HCG values be used in the differential diagnosis of pregnancy complicated by hypertension? Hypertens Pregnancy. 2004; 23:1-12.

ANEXO A

FORMATO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

FORMATO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

CUESTIONARIO PARA PROTOCOLO DE TESIS

HOSPITAL MATERNO INFANTIL MEXICALI

DRA. JESSICA E. SALAZAR CAMPOS, RESIDENTE GYO

NOMBRE COMPLETO: _____

EDAD: _____

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA: SI: _____ NO: _____

CUANDO _____

ANTECEDENTE DE ENFERMEDADES PREEXISTENTES:

ENFERMEDAD	SI	NO
DIABETES MELLITUS		
ENF. RENALES		
CARDIOPATÍAS		
LES-SAF		
OBESIDAD		
HIPERTENSION ARTERIAL		
D. GESTACIONAL		
OTROS		

ANTECEDENTES GINECOOBSTÉTRICOS:

MENARCA: _____ RITMO: _____ IVSA: _____ GESTAS: _____

PARTOS: _____ ABORTO: _____ CESÁREA: _____ MAC: _____

#PAREJAS SEXUALES: _____

FRECUENCIA DE ACTIVIDAD SEXUAL: 1-SEM: _____ 2-SEM: _____ ≥3-SEM: _____

CON PAREJA ACTUAL CUANTO TIEMPO LLEVA DE ACTIVIDAD SEXUAL:

< 6 MESES: _____ > 6 MESES: _____

EMBARAZO ACTUAL:

LLEVO CONTROL PRENATAL: SI: _____ NO: _____

PESO AL INICIO DEL EMBARAZO: _____ PESO ACTUAL: _____

TALLA: _____ IMC INICIAL: _____ IMC ACTUAL: _____

CONSUMIO ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO DURANTE EL EMBARAZO: SI:_____ NO:_____ DESDE CUANDO :_____

CONSUMIO DE CALCIO EN EL EMBARAZO: SI:_____ NO:_____ DESDE CUANDO:_____

PRESENTÓ CIFRAS TENSIONALES ELEVADAS DURANTE EL EMBARAZO: SI:_____ NO:_____ DESDE CUANDO:_____ SE TRATÓ CON:_____

SU PRIMER ULTRASONIDO OBSTÉTRICO SE REALIZÓ EN LA SEMANA: _____ TRASPOLADO AL DÍA DE HOY CONTAMOS CON EMBARAZO DE: _____SDG

EL DÍA DE HOY SE PRESENTA POR:

TA: _____

BD: _____ DI: _____

SE ADMINISTRARON ANTIHIPERTENSIVOS: SI:_____ NO:_____ CUANDO:_____ CUALES: _____

DESDECUANDO: _____

OBSERVACIONES: _____

LABORATORIOS:

FECHA	HORA	PLAQ	HB	A.URICO	TGO	TGP	COL	TG	PROTEINAS-EGO	PROT.24 HR	LDH	GLUC	BT	BD	BI	GRUPO	RH

[illegible]

RASTREO ULTRASONOGRÁFICO A SU INGRESO:

ILA:_____ **DBP:**_____ **L.F.:**_____ **PLACENTA**

GRADO: _____ **FCF:** _____

ULTRASONIDO ACTUAL:

REALIZADO POR : _____

ILA: _____ **FETOMETRÍA:** _____

PLACENTA: _____

CUENTA CON FLUJOMETRÍA DOPPLER:

SI: _____ NO: _____

RESULTADO: _____

EXPLORACION FÍSICA:

INGRESA CON DATOS DE VASOESPASMO: SI:_____ NO:_____

CUALES: _____

HIPERREFLEXIA: _____

TRABAJO DE PARTO: SI:_____ NO:_____

CERVIX: DILATACIÓN:_____ BORRAMIENTO:_____

AMNIOS: INTEGRO:_____ ROTO:_____

HRS DE RPM:_____ **LÍQUIDO:**_____ **CLARO:**_____

MECONIAL: _____

FIANLIZACIÓN DEL EMBARAZO POR VÍA

VAGINAL: _____ **ABDOMINAL:** _____

INDICACIÓN OBSTÉTRICA: _____

INDICACIÓN MATERNA: _____

HORA:_____ **FECHA :**_____ **PRODUCTO : FEMENINO:**_____

MASCULINO:_____ **PESO:**_____ **APGAR:**_____

CAPURRO:_____ **TALLA:**_____ **LÍQUIDO :**_____

OBSERVACIONES: _____

DIAGNÓSTICO FINAL:

HIPERTENSIÓN GESTACIONAL	
PREECLAMPSIA	

LEVE SEVERA	
PREECLAMPSIA SOBREAGREGADA	
NORMOTENSA	

ANEXO B

CONSENTIMIENTO INFORMADO



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE MEXICALI
Av. De La Claridad S/N Col. Plutarco Elías Calles



Declaración de Consentimiento del Paciente para Participar en el Estudio

Título del Estudio: CUANTIFICACIÓN SÉRICA DE β -HCG COMO MARCADOR DE SEVERIDAD EN PREECLAMPSIA

Médico Responsable: Dra. Jessica Elizabeth Salazar Campos.

Comité de Ética: Comité de Ética e Investigación del Hospital General de Mexicali.

Número de Seguimiento Interno: 02-01-HGMXL/GO-2013-11-20-49.

Lea este documento detenidamente

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación clínica. Antes de decidir participar, necesita entender por qué se lleva a cabo la investigación y qué implicará. Pregúntenos si hay algún aspecto que no esté claro o si desea más información. Estamos a su disposición para responder cualquier pregunta que tenga ahora o en cualquier momento durante el estudio.

¿Cuál es el propósito del estudio?

Los estudios de investigación clínica se llevan a cabo para averiguar cuál es la mejor forma de tratar a los pacientes. Los estudios de investigación pueden probar medicamentos, medir sustancias en el suero de los pacientes para el diagnóstico o predicción de una enfermedad.

Se ha demostrado que los niveles séricos de la hormona gonadotropina coriónica se encuentra elevada en pacientes embarazadas que presentarán una patología denominada preeclampsia en la evolución del embarazo, sin embargo muy pocos estudios han relacionado su incremento en el tercer trimestre de gestación como criterio diagnóstico de esta enfermedad.

El objetivo de este estudio es verificar si los niveles séricos de esta hormona persisten elevados durante el tercer trimestre de gestación y se pueda realizar el diagnóstico de preeclampsia severa.

Se le invita a participar en este estudio porque usted tiene una enfermedad hipertensiva asociada al embarazo. Participarán en este estudio todas las pacientes que acudan al Hospital Materno Infantil para su atención durante el último trimestre de gestación. Mientras participe en este estudio, no podrá participar en ninguna otra investigación médica.

Introducción

Los trastornos hipertensivos del embarazo se presentan hasta en un 18% de las gestaciones, dentro de los cuales la preeclampsia es la primera causa de muerte materna directa en nuestro país y la segunda a nivel mundial, con alta repercusión en la salud materna y fetal.

¿Cómo se realizará esta investigación?

Los investigadores o algún miembro del equipo de trabajo le harán preguntas sobre su enfermedad, sus antecedentes y le realizarán algunas medidas como son peso, talla, toma de signos vitales y coleccionarán una muestra de su sangre y orina para realizar estudios de laboratorio como la determinación de glucosa, recuento plaquetario, ácido úrico, enzimas hepáticas (TGO y TGP), bilirrubinas, LDH, examen general de orina y niveles séricos de β -HCG, para determinar si es candidata a participar en esta investigación.

El estudio tiene una duración de 20 meses. Se conformarán de manera aleatoria tres grupos de pacientes clasificadas de acuerdo con los estados hipertensivos del embarazo, además de un grupo control. Podrán participar las pacientes que cursen con embarazo del tercer trimestre a partir de la semana 27 de gestación y que acudan para su atención al Hospital Materno Infantil de Mexicali durante las guardias "C".

Usted será incluida en algunos de estos cuatro grupos: embarazo normal, embarazo con hipertensión gestacional, con preeclampsia leve o preeclampsia severa, de acuerdo con los criterios clínicos y laboratoriales que presente.

Beneficios

Usted puede obtener el beneficio de conocer su peso, talla, signos vitales, niveles de glucosa, ácido úrico, enzimas hepáticas (TGO y TGP), bilirrubinas, LDH, plaquetas y β -HCG, además del resultado de su examen general de orina.

Riesgos del estudio

Al recolectar las muestras sanguíneas, hay un riesgo de sangrado mínimo y de dolor al punccionar la vena y dejar la aguja dentro de ella por unos segundos, pero se puede controlar.

Derechos del sujeto de investigación

En cualquier momento, usted tiene derecho a retirarse del estudio si así lo decide, lo que podrá hacer sin que represente alguna alteración en su atención médica. Es totalmente voluntaria su participación y se le dará tiempo para leer esta información, meditarla y decidir al momento de la entrevista o en una próxima consulta, si desea participar en el estudio. Usted está en libertad de hacer todas las preguntas que desee y a que se le aclaren todas las dudas que pudiera tener sobre su participación en esta investigación. También tiene derecho a dirigirse a otras personas del equipo de investigadores.

Compensación

En el presente estudio su participación es voluntaria, por lo que no existe una compensación económica o en especie por su colaboración. Por otro lado, su contribución

en el estudio, será compensada por los beneficios que se derivan del mismo como se comentó previamente.

Confidencialidad

Los datos obtenidos en el presente estudio serán confidenciales, no se identificará su persona en los reportes o publicaciones que se deriven del mismo. Puede solicitar información de los datos que se obtenga con su participación en cualquier momento durante el estudio o al finalizar el mismo.

Bajo las condiciones arriba mencionadas accedo a participar voluntariamente.

Nombre y firma del **Paciente**: _____

Dirección: _____

Fecha: _____ Teléfono: _____

Nombre y firma del **Testigo 1**: _____

Dirección: _____

Fecha: _____ Teléfono: _____

Nombre y firma del **Testigo 2**: _____

Dirección: _____

Fecha: _____ Teléfono: _____

Nombre y firma del **Investigador**: _____

Fecha: _____